

Zur Wirksamkeit von Bronchodilatoren bei der Therapie
der obstruktiven Bronchitis im frühen Kindesalter

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Christoph Bultmann
aus Aurich

Gießen 2003

Aus dem Medizinischen Zentrum
für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Leiter: Prof. Dr. L. Gortner
des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: Prof. Dr. H. Lindemann

Gutachter: PD Dr. A. Günther

Tag der Disputation: 14.05.2004

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Die obstruktive Säuglingsbronchitis – Begriffsbestimmung, Epidemiologie und Symptomatologie	1
1.2 Ätiologie und Pathogenese	2
1.3 Fragestellung der Arbeit	5
1.4 Theophyllin	5
1.5 Ipratropiumbromid	9
1.6 Physiologische und pharmakologische Voraussetzungen für die Anwendung von Anticholinergica und Theophyllin im frühen Kindesalter	10
1.7 Zielsetzung der Arbeit	11
2. Methodik	12
2.1 Untersuchte Patienten	12
2.2 Meßprinzip und physikalische Grundlagen der Bodyplethysmographie	13
2.2.1 Die Bestimmung des Atemwegwiderstandes	13
2.2.2 Die Bestimmung des thorakalen Gasvolumens	14
2.2.3 Die Bestimmung des Nasenwiderstandes	16
2.3 Die Meßkammer	20
2.3.1 Die Meßelemente des Baby-Plethysmographen	21
2.3.2 Registrierung der Signale	22
2.4 Untersuchungsablauf	23
2.5 Bestimmung des Theophyllinspiegels	27
2.6 Auswertung der Kammerdruck-Strömungs-Diagramme	27
2.7 Spezifische Resistance und spezifische Conductance	28
2.8 Statistische Verfahren	29
3. Ergebnisse	31
3.1 Voruntersuchungen	31
3.2 Therapieeffekte	35
3.2.1 Totale Resistance und thorakales Gasvolumen	35

3.2.2	Spezifische totale Conductance und spezifische definierte Conductance	38
3.2.3	Nasenwiderstand	44
3.2.4	Atemfrequenz und Herzfrequenz	45
4.	Diskussion	47
4.1	Zu den physiologischen und pharmakologischen Voraussetzungen für die Anwendung von Anticholinergica und Theophyllin im frühen Kindesalter	47
4.2	Methodische Probleme bei der Evaluation des therapeutischen Nutzens von Bronchospasmolytika im Säuglings- und Kleinkindesalter	50
4.2.1	Sedierung und Bodyplethysmographie	50
4.2.2	Bestimmung des Nasenwiderstandes	53
4.2.3	Applikation und Nebenwirkungen von Ipratropiumbromid	55
4.2.4	Applikation und Nebenwirkungen von Theophyllin	58
4.3	Interpretation der Ergebnisse	59
4.3.1	Atem- und Herzfrequenz	59
4.3.2	Nasenwiderstand	59
4.3.3	Atemwegswiderstand, thorakales Gasvolumen und Atemwegsleitfähigkeit	61
4.3.4	Spezifische totale und spezifische definierte Conductance	65
4.3.5	Ipratropiumbromid – Dosisfindung und Wirkungseintritt	68
4.3.6	Zur Wirkung von Theophyllin	70
4.4	Die kombinierte Anwendung von Anticholinergica und Beta-2-Sympathomimetika	73
5.	Zusammenfassung	75
6.	Literaturverzeichnis	77
7.	Anhang	88

1. Einleitung

1.1 Die obstruktive Bronchitis des Säuglings - Begriffsbestimmung, Epidemiologie und Symptomatologie

Die obstruktive Bronchitis bei Säuglingen und Kleinkindern ist ein sehr häufig auftretendes pädiatrisches Krankheitsbild. Sie wird bei 20 bis 30 % aller Säuglinge mindestens einmal beobachtet. Etwa 1-2 % der Erkrankten bedürfen einer stationären Behandlung [16, 49, 57, 61].

Der Krankheitsbegriff "obstruktive Bronchitis" steht für eine heterogene Gruppe von untereinander nur schwierig abzugrenzenden Atemwegserkrankungen des Kindesalters. Ihnen gemeinsam ist das Leitsymptom eines vorwiegend expiratorischen Stridors mit gie-mendem Atemgeräusch. Im angloamerikanischen Sprachgebrauch hat sich daher der Begriff der "wheezy bronchitis" eingebürgert. Die Hauptlokalisation der Bronchusobstruktion ist dabei schwierig zu differenzieren, so dass in der angloamerikanischen Literatur kaum eine Unterteilung in obstruktive Bronchitis (vorwiegende Affektion der mittleren und größeren Bronchien) und Bronchiolitis (vorwiegende Affektion der kleinen Bronchien und Bronchiolen) vorgenommen wird.

Ein Großteil der Säuglinge, die an rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden erkranken, entwickeln später ein Asthma bronchiale, dessen Inzidenz bei Kindern auf ca. 13 % der Gesamtpopulation in Deutschland geschätzt wird [32, 75, 97].

Die klinische Symptomatik umfaßt neben den obengenannten Leitsymptomen ein verlängertes Expirium, Husten, Dyspnoe und – nicht selten - eine erhöhte Atemfrequenz. Grob-bis mittelblasige Rasselgeräusche weisen auf die infolge eines Entzündungsprozesses in Gang gekommene Sekretproduktion hin. Der Einsatz der Atemhilfsmuskulatur sowie Unruhe, Blässe und Zyanose sind Zeichen einer zunehmenden Atemarbeit bzw. respiratorischen Insuffizienz.

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Häufigkeit des Krankheitsbildes im Säuglings- und Kleinkindesalter hat verschiedene Ursachen. Neben der beim Säugling noch nicht ausgereiften zellulären und humoralen Immunabwehr und der dadurch bedingten höheren Infektanfälligkeit ist vor allem der besonderen Atemwegsanatomie Beachtung zu schenken [80]. Hier begünstigen kurze Distanzen die Ausbreitung einer Infektion, enge Bronchiallumina das rasche Entstehen einer klinisch relevanten Obstruktion [58].

Verantwortlich sind im Säuglingsalter vorrangig virale Infektionen, ausgelöst vor allem durch Rhino- und RS-Viren. Im weiteren seien Parainfluenza-, Influenza-, Entero- und Adenoviren sowie das Masernvirus genannt. Aber auch bakterielle Erreger spielen eine Rolle. Hierzu gehören Infektionen durch B-Streptokokken, Staphylokokken, Bordetella pertussis und durch sogenannte "atypische Bakterien": Mykoplasma- und Chlamydia pneumoniae [50, 76, 80]. Die durch diese Erreger bedingte Entzündung ruft eine Trias aus Schleimhautödem, Dyskrinie und Bronchokonstriktion hervor, wobei das Ausmaß der einzelnen Komponenten beträchtlich variieren kann. Virusinfektion und Virusreplikation in der Bronchialschleimhaut haben eine Nekrose des Epithels zur Folge. Die Ansammlung von Zelldetritus sowie die vermehrte Schleimproduktion bei gleichzeitiger Beeinträchtigung der Clearance-Funktion der Mukosa führen zu einer weitgehenden Verlegung des Bronchiallumens.

Eine über das physiologische Maß hinaus gehende Bronchokonstriktion auf dem Boden einer bronchialen Überempfindlichkeit wirkt sich ungünstig auf den Krankheitsverlauf aus. Als Ursache der bronchialen Hyperreagibilität werden, abgesehen von einer allgemeinen genetischen Disposition [16], verschiedene auslösende Faktoren diskutiert. So ist davon auszugehen, dass der Entzündungsvorgang über die Bildung proteolytischer Enzyme und eine Steigerung der Freisetzung endogener Mediatoren aus Zellen, die am Entzündungsprozeß beteiligt sind, insbesondere eosinophile Granulozyten, zu einer Schleimhautschädigung mit nachfolgender mechanischer und chemischer Irritation von vagalen sensiblen Nervenendigungen ("irritant receptors") führt [15, 16, 64]. Die entzündungsbedingte Obstruktion wird auf diese Weise durch die Stimulation des vagalen Reflexbogen verstärkt. Dies geschieht einerseits dadurch, dass vagale Efferenzen die Schleimproduktion

submuköser Drüsen anregen, da diese einer vagusgesteuerten cholinergen Regulation unterliegen. Andererseits kommt es zur Reflexbronchokonstriktion, die durch bakterielle und virale Endotoxine noch verstärkt wird. Diese haben Einfluss auf das autonome Nervensystem im Sinne einer Verminderung β -adrenerger Wirkeffekte bei gleichzeitiger Steigerung cholinerg und α -adrenerger Wirkkomponenten [48, 55]. So konnte zum Beispiel nachgewiesen werden, dass aus eosinophilen Granulozyten freigesetzte kationische Proteine und virale Neuraminidasen direkt parasymphatische M2-Muskarinrezeptoren blockieren und somit den inhibitorischen Feedback-Mechanismus für die Acetylcholinfreisetzung unterbrechen [18]

Besonders problematisch ist, dass hierdurch über den eigentlichen Atemwegsinfekt hinaus über Wochen ein hyperreagibles Bronchialsystem persistieren kann, wie Untersuchungen zur bronchialen Reaktivität nach Provokation mit Histamin, Methacholin oder Allergenen zeigten [15]. Als Folge der Entzündungsreaktion bestehen Defekte der Epithelleisten der Bronchien ("leaky junctions") die bewirken, dass die Barrierefunktion des Bronchialepithels gegenüber der Atemluft nicht mehr erfüllt wird, so dass u. a. Allergenen der Eintritt in die Submukosa und über den ungehinderten Zugang zu den immunkompetenten Zellen langfristig eine allergische Sensibilisierung begünstigt wird. Dies scheint insbesondere bei Kindern aus Atopikerfamilien der Fall zu sein, bei denen erstmals ein bis zwei Monate nach einer viralen Atemwegsinfektion spezifische IgE-Antikörper gegen Inhalationsallergene messbar wurden [17]. Die Ergebnisse weiterer epidemiologischer Untersuchungen lassen vermuten, dass insbesondere Kinder, die an einer obstruktiven Atemwegserkrankung infolge einer Infektion mit dem RSV-Virus (Respiratory-Syncytial-Virus) erkrankten, eher zur Entwicklung eines Asthma bronchiale neigen [85, 89]. Dabei scheint die Verletzung des respiratorischen Epithels an sich weniger eine Rolle zu spielen, als die hierdurch ermöglichte Sensibilisierung gegenüber Inhalationsallergenen bei entsprechend atopisch disponierten Kindern. Diese ermöglicht die Unterhaltung einer IgE-getriggerten chronischen bronchialen Entzündung mit bronchialer Hyperreaktivität und erniedrigten Lungenfunktionsparametern [57].

Dabei gaben tierexperimentelle Modelle Aufschluß über die Rolle der Interleukin 5 (IL-5)-getriggerten, Th₂-abhängigen eosinophilen Entzündungsreaktion als Voraussetzung für dieses pathogenetische Geschehen: T-Helferzellen (Th-Zellen) können sich in Abhängigkeit des vorliegenden Zytokinmusters und der geforderten Art der Immunantwort aus einer gemeinsamen Vorläuferzelle u.a. in Th₁ und Th₂-Zellen differenzieren. Th₁-Zellen produ-

zieren vorwiegend Interferon-Gamma (IFN- γ) und Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha (TNF- α) und werden mit der zellvermittelten Immunantwort, d.h. der Abwehr von intrazellulären Mikroorganismen assoziiert. Th₂-Zellen produzieren demgegenüber vorwiegend Il-4, Il-5 und Il-13 und werden mit der humoralen Immunantwort gegenüber extrazellulären Pathogenen, wie z.B. Allergenen assoziiert. Es stellte sich heraus, dass sich in der Frühphase der akuten viralen Infektion (bis Tag 7) eine IFN- γ -getriggerte Th₁-Immunantwort entwickelt, die der allergischen Th₂-Immunantwort hemmend entgegensteht. Nachfolgend dominiert jedoch (nach Tag 14) eine Il-5-getriggerte Th₂-vermittelte Immunantwort [31, 84]. Weitere Untersuchungen belegten, dass eine vermehrte Aktivierung MHC-Klasse II exprimierender dendritischer Zellen in den Atemwegen mit effektiverer Antigenpräsentation eine allergische Entzündungsreaktion und Sensibilisierung begünstigen.

Die besondere Bedeutung von Mukosaödem und Dyskrinie im Pathomechanismus der Säuglingsbronchitis ist unstrittig. Beide Faktoren stehen im Vordergrund des Geschehens [58] und führten dazu, den älteren Begriff der "spastischen Bronchitis" folgerichtig durch den der "obstruktiven Bronchitis" zu ersetzen, da die Bronchokonstriktion im Vergleich zum Schulkind eine geringere Rolle spielt.

Die zur Verfügung stehenden diagnostischen Möglichkeiten zur Objektivierung der bronchialen Situation sind aufgrund methodischer Schwächen, die zumeist mit dem jungen Alter der Patienten einhergehen, nur eingeschränkt von Nutzen. Eine Röntgenaufnahme des Thorax kann Hinweise auf pneumonische Infiltrationen geben und gegebenenfalls über den Grad der Lungenüberblähung indirekt Aufschluß über das Ausmaß der Bronchialobstruktion geben. Methodisch genauer gelingt die Darstellung morphologisch-pathologischen Lungenveränderungen über die High-Resolution-Computertomographie. Dieser aufwendigen Diagnostik stehen im klinischen Alltag methodische Probleme entgegen (notwendige Sedierung, hohe Atemfrequenz des Säuglings bzw. Kleinkindes). Gleiches gilt für die Lungenfunktionsdiagnostik, die mit hohem personellen und apparativem Aufwand einhergeht und aufgrund der ihr eigenen methodischen Komplexität in diesem Alter vorwiegend hochspezialisierten Labors vorbehalten ist. Die Bronchoskopie ist zum Ausschluß möglicher zugrunde liegender anatomischer Veränderungen oder vorliegender Fremdkörper von Nutzen, mittels bronchoalveoläre Lavage kann zudem das Spektrum der am Entzündungsprozeß beteiligten Zellen erfaßt werden, darüberhinaus kann mit dieser Methode am

ehesten ein Erregernachweis gelingen. Wie bei der Lungenfunktion und dem HR-CT sollte hier aufgrund des methodischen Aufwands eine eingegrenzte Indikationsstellung gelten. Diese wäre z.B. bei der Objektivierung einer unklaren zugrundeliegenden pathogenetischen Störung, z.B. bei rezidivierenden Krankheitsbeschwerden, bei fraglichen Atemwegsanomalien oder bei relevanten wissenschaftlichen Fragestellungen gegeben.

1.3 Fragestellung der Arbeit

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Frage nach dem Stellenwert und der möglichen pharmakologischen Beeinflussung des Bronchospasmus im frühen Kindesalter und die Objektivierung mittels Lungenfunktion. Zwei in der Asthmatherapie gebräuchliche Substanzen wurden im Hinblick auf ihre Wirksamkeit bei obstruktiver Bronchitis des Säuglings im Vergleich zu isotonischer Kochsalzlösung untersucht: Das Methylxanthinderivat Theophyllin und das anticholinerg wirkende Ipratropiumbromid. Nachfolgend werden die Besonderheiten der Substanzen zusammengestellt, die zur Anwendung kamen.

1.4 Theophyllin

Theophyllin wird seit über 60 Jahren in der Therapie des Asthma bronchiale verwendet [102, 103]. Theophyllin ist ein dimethyliertes Xanthin und dem Theobromin und Coffein nahe verwandt.

Für die bronchospasmolytische Wirkung des Theophyllins werden verschiedene Mechanismen verantwortlich gemacht. Theophyllin hemmt verschiedene Phosphodiesterasetypen, welche für den enzymatischen Abbau von Cyclo-Adenosin-Monophosphat (cAMP) und Cyclo-Guanosin-Monophosphat (cGMP) sorgen. Die daraus folgende intrazelluläre Akkumulation dieser Botenstoffe führt über eine Verminderung des intrazellulären Calciums zu einer Schleimhautmuskelrelaxation. An der Mastzelle und an basophilen Granulozyten aktiviert cAMP über Phosphorylisierungsvorgänge verschiedene Proteinkinasen, wodurch eine Hemmung der Mediatorfreisetzung ausgelöst wird. Zu diesen Mediatoren zählt Histamin, welches für die Frühsymptome der allergischen Reaktion verantwortlich

ist, sowie Prostaglandine, Leukotriene, Thromboxan und verschiedene Interleukine, die die Symptome der allergischen Spätreaktion hervorrufen [8]. Allerdings werden diese Vorgänge von manchen Autoren als therapeutisches Prinzip infrage gestellt, da sie bislang in vitro erst in hohen, supratherapeutischen Bereichen beobachtet wurden [82].

Die Wirkung des Theophyllin als Bronchodilatator wurde weiterhin in seiner Rolle als funktioneller Antagonist des Adenosins gesehen. Es bestehen jedoch Zweifel an einer hieraus resultierenden Schleimhautmuskelrelaxation. In Untersuchungen an Tieren und Menschen zeigte das als deutlich potenter als Theophyllin geltende Xanthinderivat 3-Propylvanthin (Enprophyllin) nur einen unerheblichen adenosinantagonisierenden Effekt [70].

Theophyllin beeinflusst die Kontraktilität des Zwerchfells und der weiteren Atemmuskulatur in positiver Weise und vermindert deren Ermüdbarkeit [1, 38, 95].

Auch konnte ein positiver Effekt auf die mukoziliäre Clearance des Bronchialsystems nachgewiesen werden [82].

In den letzten Jahren ist man auf diverse antiinflammatorische Eigenschaften des Theophyllins aufmerksam geworden. So vermindert Theophyllin bei Asthmatikern die Anzahl an aktivierten Eosinophilen und dessen Mediatoren (u.a. Eosinophiles Cationisches Protein = ECP) in der Bronchialschleimhaut, wodurch eine Verminderung von Symptomen sowohl der Früh- als auch Spätphase der allergischen Reaktion beobachtet wurde [38, 94]. Weiterhin fand sich eine von der Hemmung des cAMP-Abbaus unabhängige Syntheseverminderung von Thromboxan, Prostaglandin E_2 und F_{2a} bei gleichzeitiger Hemmung der Plättchenaggregation sowie eine verminderte Aktivierung und Ausschüttung inflammatorischer Produkte von Neutrophilen, Eosinophilen, T-Lymphozyten und Makrophagen welche über eine Hemmung von Prostaglandin erklärt wird [8, 38].

In einer Studie von Kidney et al. konnte zudem gezeigt werden, dass Theophyllin die Infiltration aktivierter T-Lymphozyten aus dem Blut in die Atemwegsschleimhaut und damit das Entzündungsgeschehen reduziert [39].

Auffällig ist, dass alle diese Effekte auch bei Serumkonzentrationen unterhalb des üblichen für eine bronchodilatatorische Aktivität gewünschten therapeutischen Bereiches von 10 - 20 mg/l auftreten.

Erschwerend für die praktische Anwendung in der Pädiatrie wirkt sich seine komplexe Pharmakokinetik aus, insbesondere die altersabhängige unterschiedliche Clearance und die daraus folgende Eliminationsgeschwindigkeit. Clearance und Eliminationsgeschwindigkeit sind im frühen Säuglingsalter aufgrund der noch unreifen metabolischen Fähigkeit der Leber (mikrosomales Cytochrom P450-Enzymsystem) sowie der gleichfalls unreifen renalen Exkretionsleistung vermindert. Es besteht daher eine beim Neugeborenen lange Halbwertszeit von etwa 25 h. Aufgrund der mit fortlaufendem Alter und Organreifung zunehmenden Eliminationsgeschwindigkeit (höhere Theophyllinclearance) reduziert sich die Halbwertszeit sukzessive bis auf einen Wert um 3,7 h (1,42 - 7,85 h) ab dem 1. Lebensjahr [11, 66, 79]. Diese Größe bleibt bis zum 9. Lebensjahr im wesentlichen konstant, nachfolgend fällt die Clearance-Rate und Eliminationsrate bis zum 16. Lebensjahr etwas ab, die Halbwertszeit liegt dann wie beim Erwachsenen bei 5,8 h (3,47 - 7,97 h) [11, 79]. Einen geringeren Einfluss hat das Verteilungsvolumen, welches im Neugeborenenalter hoch ist, sich jenseits davon jedoch für Kinder und Erwachsenen in einer gleichen Größenordnung und nur interindividuell unterschiedlich zwischen 0,3 und 0,7 l/kg bewegt [66, 106]. Zusammenfassend ergeben sich hieraus Dosierungsrichtlinien von 6-8 mg/kg/die im ersten Lebensmonat, über 12-14 mg/kg/die im Alter von 6 Monaten, bis hin zu 20 mg/kg/die vom ersten bis zum zweiten Lebensjahr, damit ein Serumspiegel im therapeutischen Bereich von 10 - 20 mg/l erreicht wird [3, 61, 76, 106].

Eine prinzipielle Schwierigkeit besteht in der relativ späten maximalen Wirkung des Theophyllins. So ist bei der intravenösen Anwendung innerhalb von 30 min mit einer ausreichenden Verteilung und Gewebkonzentration von über 10 mg/l zu rechnen [106]. Dementsprechend ist erst nach diesem Zeitraum eine beginnende bronchodilatatorische Wirkung messbar. Nach dem Gesetz des Zwei-Kompartiment-Modelles ist die Serumkonzentration dann ein messbares Korrelat zur Gewebkonzentration [11]. Bei der oralen Anwendung nicht retardierter Präparate ist mit einer raschen und vollständigen Resorption zu rechnen, welche insbesondere bei flüssigen Präparaten der Resorption bei der intravenösen Applikation kaum nachsteht. Die rektale Verabreichung ist aus Gründen der eher verlang-

samen und begrenzten Resorption, welche zu weit streuenden Serumspiegelverläufen führt, abzulehnen [103].

Auch unter therapeutischen Bedingungen zeigen bereits einige Kinder leichte, meist transitorische Nebenwirkungen, wie Hyperaktivität, Schlafstörungen und Blässe. Ab einer Serumkonzentration von über 20 mg/l treten Symptome wie Irritabilität, Unruhe, Schlaflosigkeit, mäßiggradige Tachykardie, Nausea und gelegentlich Erbrechen hinzu [61, 106].

Neben altersabhängigen Schwankungen unterliegt der Theophyllinabbau auch interindividuellen Einflüssen. Unterschiedliche Plasma- und Gewebespiegel scheinen hier vor allem durch die unterschiedliche Aktivität hepatischer Enzyme bedingt zu sein [29]. Weiterhin sind Begleiterkrankungen oder parallel applizierte Medikamente für unterschiedliche Theophyllin-Eliminationsraten verantwortlich. Makrolid-Antibiotika (z.B. Erythromycin) oder Cimetidin verursachen einen verzögerten Abbau des Theophyllins und damit eine Erhöhung des Plasmaspiegels. Gleichsinnig wirken sich Erkrankungen wie eine dekompensierte Herzinsuffizienz, ein Cor pulmonale, eine hepatische Dysfunktion oder verschiedene Virusinfektionen aus [107].

Demgegenüber bewirken Pharmaka wie Phenytoin, Carbamazepin oder Pheno - bzw. Pentobarbital über eine Enzyminduktion einen beschleunigten Abbau des Theophyllins und somit eine verminderte Bioverfügbarkeit [45, 61, 106].

Von daher sollte jede Applikation gerade im Säuglingsalter mit Serumspiegelkontrollen individualisiert werden.

1.5 Ipratropiumbromid

Ipratropiumbromid ist ein quaternäres Isopropylderivat des Muskarin-Rezeptor-Antagonisten Atropin. Es hat bei topischer, inhalativer Anwendung in den Atemwegen bronchodilatatorische Eigenschaften, welche denen des Atropin ebenbürtig sind [12, 27].

Ipratropiumbromid wirkt als kompetitiver Antagonist des Acetylcholins an Rezeptoren vom Muscarintyp. Es inhibiert dessen Signalübertragung auf den efferenten postganglionären Rezeptor und damit die Weiterleitung cholinerg Reizimpulse auf die Muskulatur der Bronchialschleimhaut.

Aufgrund der durch seine chemische Struktur bedingten Eigenschaften ist Ipratropiumbromid jedoch weniger lipophil als seine Stammsubstanz und wird daher nach direkter Applikation am Bronchialsystem nur geringgradig in den Blutstrom resorbiert. Von daher sind Nebeneffekte auf das kardiovaskuläre System minimal, Ipratropiumbromid passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke, so dass auch keine zentralnervösen Effekte auftreten [10, 55].

Aus diesen Gründen ist Ipratropiumbromid für eine inhalative Anwendung bei obstruktiven Atemwegserkrankungen besonders vorteilhaft. Der von den β -Sympathomimetika verschiedene Wirkungsmechanismus über eine Teilblockade des cholinergen Systems statt einer Simulation von β -Adrenorezeptoren läßt auch eine Kombination beider Substanzgruppen sinnvoll erscheinen, wie es bereits in der Erwachsenenpneumologie und vielfach auch in der Pädiatrie der Fall ist. Studien an erwachsenen Patienten und vereinzelt auch an Kleinkindern belegen eine den β -Sympathomimetika gleichwertige bronchodilatatorische Wirkung und gaben Hinweise auf eine gute synergistische Wirkung [7, 26, 27, 65, 81].

Die große therapeutische Breite läßt Ipratropiumbromid in Form der inhalativen Anwendung beim Säugling und Kleinkind als besonders geeignet erscheinen. Selbst in Dosen, die 20-fach höher sind als jene, welche für einen maximalen bronchodilatatorischen Effekt benötigt werden, treten keine unerwünschten Wirkungen auf [12, 65].

Der größte bronchodilatatorische Effekt zeigt sich in einem Zeitraum zwischen 1 bis 2 Stunden nach der Anwendung, jedoch können 50% dieser Wirkung bereits nach 3 Minuten und 80% innerhalb von 30 Minuten verzeichnet werden. Die Wirkungsdauer beträgt etwa 6 Stunden [55].

1.6 Physiologische und pharmakologische Voraussetzungen für die Anwendung von Anticholinergica und Theophyllin im frühen Kindesalter

Voraussetzung für die bronchodilatative Wirksamkeit von anticholinergen Bronchodilatoren im Säuglings- und Kleinkindesalter ist, dass bereits in diesem frühen Lebensalter Bronchialmuskulatur vorhanden und ausreichend durch Fasern des N. vagus innerviert wird. Verschiedene Untersuchungen belegen, dass dieses bereits beim Neugeborenen der Fall ist [2, 4, 28, 58, 72, 96]. Auch konnte die Funktionsfähigkeit dieser Muskulatur nachgewiesen werden, da sie auf unspezifische Reize, wie Kaltluft, Histamin oder destilliertes Wasser, mit einer Bronchokonstriktion reagiert [20, 24, 33, 68, 69, 74].

In der Literatur gibt es jedoch nach wie vor widersprüchliche Aussagen über eine ausreichende Wirksamkeit von Ipratropiumbromid im frühen Kindesalter [34, 35, 36, 53, 56, 81, 86, 93]. Hier mag erschwerend hinzukommen, dass sowohl die inhalative Applikation als auch die Lungenfunktionsmessungen über die Nase erfolgen.

Des weiteren fehlen bislang eingehendere Untersuchungen zur Frage nach einer geeigneten Dosierungsrichtlinie im frühen Kindesalter. In bisherigen Studien wurde eine recht hohe Einzeldosis von 250 µg verwendet, wenn man berücksichtigt, dass bei Erwachsenen eine Dosis von 40 µg als ausreichend für eine optimale Atemwegserweiterung erachtet wird [27, 83].

Von daher war es naheliegend, eine Vergleichsstudie bei Säuglingen und Kleinkindern durchzuführen, um zu prüfen, ob eine niedrigere als bisher übliche Dosis den gleichen bronchospasmolytischen Effekt zeigen würde.

Bezüglich des Theophyllins finden sich widersprüchliche Mitteilungen über einen erfolgreichen Einsatz in der Therapie der obstruktiven Säuglingsbronchitis. Klinische Mitteilungen über eine erfolgreiche Anwendung, welche jedoch nicht beweiskräftig sind [88, 107], stehen u. a. einer retrospektiven Studie gegenüber, welche keinen zusätzlichen Nutzen von Theophyllin in der stationären Therapie erkennen konnte [6].

Milner et al. untersuchten die Beziehung zwischen Lebensalter und einer bronchodilatativen Antwort auf das Xanthinderivat Proxiphyllin, wobei es lediglich Hinweise auf eine Wirksamkeit ab dem 16. - 20. Lebensmonat gab [60].

1.7 Zielsetzung der Arbeit

Vorrangiges Ziel war die Objektivierung des bronchospasmolytischen Effekts von Theophyllin im frühen Kindesalter mittels Lungenfunktion unter Einschluss von Serumkonzentrationsbestimmungen.

Darüber hinaus hatte die vorliegende Arbeit zum Ziel, die Wirksamkeit von inhalativ appliziertem Ipratropiumbromid bei Säuglingen zu überprüfen. In diesem Zusammenhang sollte auch die Frage nach einer geeigneten Dosis beantwortet werden.

Die Untersuchungen wurden an einem Kollektiv von Säuglingen mit akuter obstruktiver Bronchitis durchgeführt. Auf diese Weise sollte unter den im klinischen Alltag bestehenden Bedingungen die Relevanz der beschriebenen physiologischen Regulationsmechanismen der Bronchodilatation überprüft werden.

2. Methodik

2.1 Untersuchte Patienten

An insgesamt 94 Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 1 bis 26 Monaten wurden unter milder Sedierung Lungenfunktionsuntersuchungen mittels Bodyplethysmographie durchgeführt.

Die Patienten befanden sich zur stationären oder ambulanten Behandlung in der Universitäts-Kinderklinik in Gießen und wiesen anamnestisch und klinisch Hinweise auf eine bronchiale Obstruktion auf. Hierzu gehörte obligatorisch Giemen und Brummen (sogenannte trockene Atemgeräusche) sowie fakultativ eines der folgenden Symptome: Tachydyspnoe, Vorwölbung des Abdomens und thorakale Einziehungen.

Als Ausschlußkriterien galten die folgenden Voraussetzungen:

- Begleitende Applikation von Medikamenten, welche eine Erhöhung oder Erniedrigung des Theophyllinspiegels bewirken;
- Anomalien des proximalen Respirationstraktes wie z.B. eine Epiglottisanomalie, eine Laryngomalazie, eine subglottische Trachealstenose oder Neoplasien;
- andere kardiorespiratorische Erkrankungen;
- eine rektal gemessene Körpertemperatur über 38° C;
- bronchospasmolytisch wirksame Medikamente durften im Zeitraum von 8 Stunden vor Untersuchungsbeginn nicht appliziert worden sein.

Vor Beginn der Untersuchungen wurden die Eltern der Patienten über den Zweck der Messungen sowie das Prozedere aufgeklärt und ihr Einverständnis eingeholt. In vielen Fällen waren die Eltern bei den Untersuchungen anwesend. Die Untersuchungen waren Bestandteil eines DFG-Projektes (Projekt Li 362/1-1). Die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission lag vor.

2.2 Meßprinzip und physikalische Grundlagen der Bodyplethysmographie

Während der Messung befindet sich der Patient in einer geschlossenen, starren Kammer. Die in- und expiratorischen Thoraxbewegungen bei der Atmung verursachen Druckschwankungen in der Kammer, welche die gleichzeitig auftretenden Druckänderungen im Thorax widerspiegeln (s. Abb. 1). Gemessen werden diese atmungsbedingten Druckänderungen in der Kammer (Δp_k), der Atemstrom (\dot{V}) und, bei kurzfristig verschlossenem Atemrohr, der Munddruck, welcher dem Alveolardruck gleichgesetzt wird (Δp_{alv}).

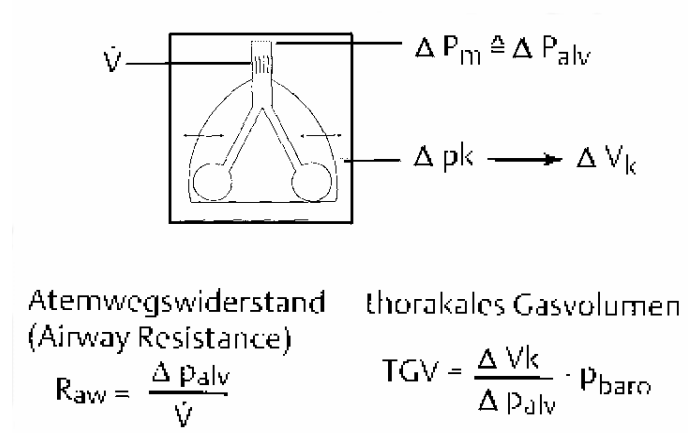


Abb. 1: Meßprinzip und physikalische Grundlagen der Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie). Erläuterungen im Text.

2.2.1 Die Bestimmung des Atemwegwiderstandes

Analog der Berechnung des elektrischen Widerstandes aus dem Quotienten von Spannung und Stromstärke (Ohm'sches Gesetz) läßt sich der Widerstand in den Atemwegen (Resistance = R_{aw}) aus dem Quotienten von Alveolardruck und Atemstrom berechnen:

$$R_{aw} = \frac{\Delta p_{alv}}{\dot{V}} \quad (\text{Gl. 1})$$

Der Atemstrom ist mit Hilfe eines Pneumotachographen direkt meßbar. Der Alveolardruck ist als Munddruck einer Messung zugänglich. Dieser wird bei verschlossenem Atemrohr bestimmt (s. 2.2.2). Daraus folgt, dass Atemstrom und Munddruck nicht gleichzeitig bestimmt werden können.

Die Beziehung zwischen Munddruck und Kammerdruck (p_K) ist jedoch aus der Bestimmung des Thorakalen Gasvolumen bekannt (s. Gl. 4). Ferner ist der Widerstand des Atemrohres zu berücksichtigen (R_0). Es gilt dann:

$$R_{aw} = F_2 \cdot \frac{\Delta p_{alv}}{\Delta p_K} \cdot \frac{\Delta p_K}{\Delta \dot{V}} - R_0 \quad (\text{Gl. 2}) ,$$

worin F_2 der Eichfaktor für $\frac{p_{alv}}{\dot{V}}$ ist, da sich p_K herauskürzt.

2.2.2 Die Bestimmung des thorakalen Gasvolumens

Das zu einem bestimmten Zeitpunkt im Thorax enthaltene Gasvolumen (TGV) läßt sich ebenfalls bodyplethysmografisch ermitteln. Der Patient befindet sich in einer druckstabilen geschlossenen Kammer und führt bei kurzfristig verschlossenem Atemrohr frustrane Atembewegungen aus. Bei dem Versuch einzuatmen kommt es in den Alveolen infolge der Thoraxerweiterung zunächst zu einem Druckabfall, in der umgebenden Kammer infolge der Volumenverschiebung dagegen zu einem Druckanstieg. Der Versuch auszuatmen führt umgekehrt zu einer Zunahme des Drucks in den Alveolen und zu einer Abnahme des Kammerdrucks. Es handelt sich also um zwei geschlossene Systeme (1. Thorax und Atemwege, 2. Kammer), die miteinander in Beziehung stehen. Nach dem Boyle-Mariotte'schen Gesetz ist in einem abgeschlossenen System unter isothermen Bedingungen das Produkt aus Druck (p) und Volumen (V) konstant:

$$p \cdot V = \text{const.} \quad (\text{Gl. 3})$$

Über die auf die beiden genannten Systeme angewandte Formel,

$$V \cdot p = (V \pm \Delta V) \cdot (p \pm \Delta p_{\text{alv}}) \quad (\text{Gl. 4}),$$

läßt sich nach Umformung und zulässiger Vereinfachung das zum Zeitpunkt des Atemrohrverschlusses im Thorax befindliche Volumen berechnen. Dabei müssen die Wasserdampfsättigung der Atemluft, die Reduzierung des Kammervolumens durch das Volumen der Patienten und das zusätzliche Totraumvolumen des Atemrohres berücksichtigt werden. Im weiteren geht man davon aus, dass unter den gegebenen statischen Bedingungen die Alveolardruckänderung der Änderung des Munddruckes, die direkt messbar ist, weitgehend entspricht. Die endgültige Gleichung zur Berechnung des thorakalen Gasvolumens (TGV) lautet dann:

$$\text{TGV} = F_1 \frac{\Delta p_K}{\Delta p_{\text{alv}}} \cdot (p_B - p_{\text{H}_2\text{O}}) \frac{V_K - V_P}{V_K} - V_0 \quad (\text{Gl. 5});$$

darin sind

- F_1 : der Eichfaktor für Kammerdruck (p_K) und Munddruck bzw. Alveolar
druck (p_{alv}); der Kammerdruck wird dabei im Volumenmaßstab kalibriert;
- p_B : atmosphärischer Druck;
- $p_{\text{H}_2\text{O}}$: Wasserdampfsättigung der Atemluft;
- V_K : Volumen der Kammer;
- V_P : Volumen des Patienten;
- V_0 : zusätzliches Totraumvolumen des Atemrohres.

2.2.3 Die Bestimmung des Nasenwiderstandes

Besonders bei jungen Säuglingen ist auch unter den Bedingungen einer leichten Sedierung die Nasenatmung obligatorisch. Die bodyplethysmographischen Messungen erfolgen daher mit Hilfe einer oronasalen Maske (s. Abb. 5). Der prozentuale Anteil des Nasenwiderstandes schwankt individuell und hat einen nicht unerheblichen Anteil am Gesamtwiderstand der Atemwege. Dieses gilt es um so mehr zu berücksichtigen, da der Effekt von Kompensationsmechanismen, welche für eine Verringerung des laryngotracheobronchialen Widerstands sorgen, offenbar begrenzt ist [14]. Für eine verlässliche Interpretation bodyplethysmographischer Befunde ist daher die Kenntnis des nasalen Strömungswiderstandes unabdingbar.

Bei vorangegangenen Untersuchungen im Lungenfunktionslabor der Universitätskinderklinik Gießen wurden die bisher bei Erwachsenen gebräuchlichsten Verfahren zur Messung des Nasenwiderstandes geprüft. Dabei stellte sich heraus, dass die sogenannte anteriore Rhinomanometrie für die Anwendung bei Säuglingen am besten geeignet ist [52].

Bei dieser Methode wird das Druckgefälle zwischen Umgebungsluft und Choanen (ΔP_{choan}) erst über den einen, dann über den anderen verschlossenen Nasengang gemessen, während der Atemstrom über den jeweils freibleibenden kontralateralen Nasengang pneumotachografisch ermittelt wird ($\Delta \dot{V}_{\text{nasal}}$). Analog zur Gleichung 1 lässt sich dann der nasale Strömungswiderstand aus dem Quotienten von Choanendruck und nasalem Atemstrom berechnen.

$$R_N = \frac{\Delta P_{\text{choan}}}{\dot{V}_{\text{nasal}}} \quad (\text{Gl. 6}).$$

Wie bei der Ermittlung des Atemwegswiderstandes setzt diese Gesetzmäßigkeit jedoch eine laminare Strömung voraus. Nach dem Hagen-Poiseuille'schem Gesetz besteht nur unter dieser Voraussetzung eine lineare Beziehung zwischen Druckdifferenz und Atemstrom:

$$\Delta p = k_1 \cdot \dot{V} \quad (\text{Gl. 7});$$

darin ist k_1 eine Konstante, deren Größe von der Länge (l) und dem Radius (r) des Rohres sowie der Viskosität der strömenden Substanz (η) abhängig ist:

$$k_1 = \frac{8 \cdot l \cdot \eta}{r^4} \quad (\text{Gl. 8}).$$

Erreicht der Atemstrom eine kritische Geschwindigkeit, so geht die laminare in eine turbulente Strömung über, für die die Beziehung gilt:

$$\Delta p = k_2 \cdot \dot{V} \quad (\text{Gl. 9}),$$

darin ist k_2 eine Konstante, die von der Dichte des strömenden Stoffes abhängig ist.

Der Umschlag einer laminaren in eine turbulente Strömung erfolgt bei einem bestimmten Wert der Reynold'schen Zahl (Re), die vom Radius (r) eines Rohres, von der mittleren Strömungsgeschwindigkeit (v), der Dichte (g) und Viskosität des strömenden Stoffes (η) abhängig ist:

$$Re = \frac{r \cdot v \cdot g}{\eta} \quad (\text{Gl. 10}).$$

Der Grenzwert des Überganges zur turbulenten Strömung liegt im Tracheobronchialsystem bei etwa 2000.

Eine rein laminare Strömung ist nur in glattwandigen geraden starren Einzelröhren zu erwarten. Diese idealen Bedingungen liegen im weitverzweigten Bronchialsystem und in den nasalen Atemwegen nicht vor: Während der Atmung kommt es sowohl zu Änderungen des Lumens als auch der Länge der Atemwege; darüber hinaus treten auch bei niedrigem Atemstrom an jeder Verzweigung Turbulenzen auf [40, 99]. Die eigentliche Druck-Strömungs-Beziehung im Bereich des Tracheobronchialsystems besteht daher aus einer linearen und einer parabolischen Komponente:

$$\Delta p = k_1 \cdot \dot{V} + k_2 \cdot \dot{V}^2 \quad (\text{Gl. 11}).$$

Allerdings ist bei ruhiger Atmung k_2 sehr klein; unter diesen Bedingungen kann das Produkt $k_2 \cdot \dot{V}^2$ vernachlässigt werden [63, 99] und der bronchiale Widerstand entsprechend den Verhältnissen, die bei einer laminaren Strömung bestehen, berechnet werden (s. Gl. 1).

Für die Berechnung des Gesamtwiderstandes in Serie geschalteter einzelner Widerstände (R_1, R_2) gilt nach dem 2. Kirchhoff'schen Satz:

$$R = R_1 + R_2 \quad (\text{Gl. 12}).$$

Bei parallel geschalteten Widerständen ist nach dem 1. Kirchhoff'schen Satz der Gesamtwiderstand aus den reziproken Werten der Einzelwiderstände zu berechnen:

$$\frac{1}{R} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \quad (\text{Gl. 13}).$$

Mittels Gleichung 13 kann nach seitengetrennter Bestimmung der Nasenresistance so der gesamte Nasenwiderstand berechnet werden.

Die Durchführung der anterioren Rhinomanometrie bei Säuglingen und Kleinkindern gestaltete sich wie folgt:

Das freie Ende der für die Druckübertragung bestimmten Sonde wurde etwa 1 - 2 cm in einen Nasengang eingelegt, der im übrigen durch einen Schaumgummipfropf verstopft war, während die Atemstrommessung über die freie Nasenöffnung erfolgte (s. Abb. 2).

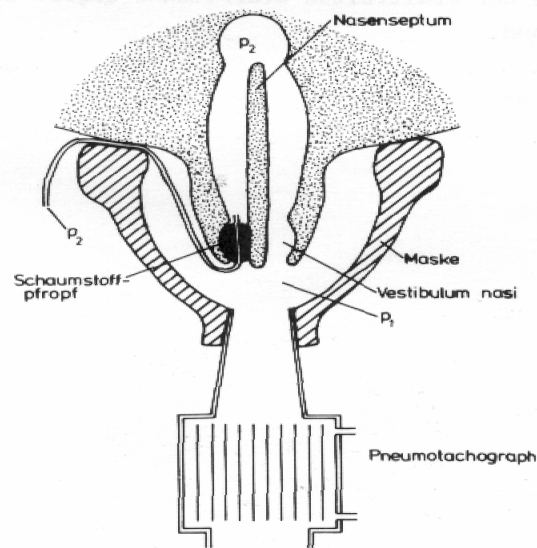


Abb. 2: Prinzip der anterioren Rhinomanometrie

P_1 : Druck in der Umgebungsluft

P_2 : Druckunterschied gegenüber der Umgebungsluft

Die 70 cm lange Druckübertragungs-sonde mit einem Innendurchmesser von 1,57 mm war an eine Druckwandlerdose mit einem linearen Messverhalten zwischen ± 20 kPa angeschlossen. Der Atemstrom wurde über den unten beschriebenen Pneumotachographen für Säuglinge gemessen.

Nach der Registrierung von jeweils 5 einwandfreien Resistance -Schleifen erfolgte die Messung über den anderen Nasengang. Die nasale Resistance ($R_{n\text{ ant}}$) wurde anschließend nach der obengenannten Formel für parallele Widerstände berechnet (vergl. Gl. 13).

2.3 Die Meßkammer

Für die bodyplethysmographischen Messungen stand ein Baby-Bodyplethysmograph und der dazu gehörige Registrierteil Bodytest der Firma Jaeger (Würzburg) zur Verfügung (Abb. 6).

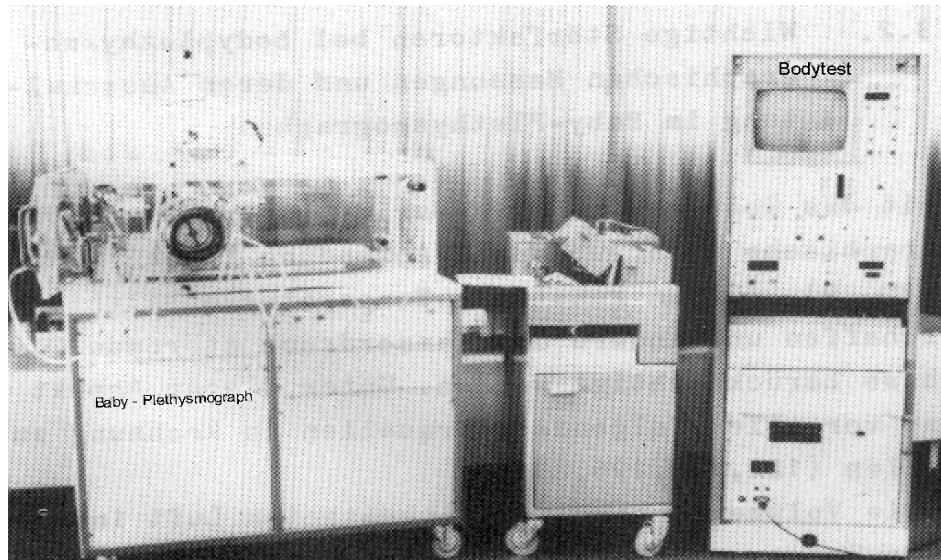


Abb. 3: Baby-Plethysmograph der Fa. Jaeger, Würzburg (links), Mingograph Cardirex 6 T, für die kontinuierliche Aufzeichnung aller wichtigen Parameter (Mitte), sowie Registrierteil Bodytest (FA. Jaeger) mit oszillographischer Kontrollmöglichkeit aller Parameter und X-Y-Schreiber (rechts)

Die aus Plexiglas bestehende Messkammer hat ein Volumen von 114 l bei einer Länge von 92 cm und einer Höhe von 35 cm. Aus einem 2 l fassenden Beutel wird vorgewärmte und feuchtigkeitsgesättigte Luft geatmet (s. Abb. 5). Ein definiertes Leck mit einer Halbwertszeit von 4,5 s erleichtert die thermische Stabilisation und damit die Registrierung.

2.3.1 Die Messelemente des Baby-Plethysmographen

Für die Messung des Flows wurde ein mit einem auswechselbaren beheizbaren Sieb ausgerüstetes Pneumotachographenrohr für Säuglinge benutzt, das einen Totraum von 7 ml und einen Eigenwiderstand von $0,18 \text{ kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{l}^{-1}$ besitzt.

Die gesamte Meßeinheit zur Bestimmung des Flows, einschließlich Druckwandlerdose und Verstärker, hat einen linearen Meßbereich von bis zu 4 l/s. Der Frequenzbereich der Druckwandlerdose liegt zwischen 0 und 50 Hz.

Die Kammerdruckmessung erfolgt mit Hilfe eines Differentialdruckaufnehmers, der zwischen Kabine und Ausgleichsgefäß eingebaut ist: Eine Druckwandlerdose misst über eine Metallmembran die Druckdifferenz zwischen Kabinendruck und Luftdruck. Ihr Messbereich liegt zwischen $\pm 1 \text{ kPa}$, die Linearität liegt bei $\pm 1 \%$. Der lineare Messbereich für die der Kammerdruckänderung entsprechende Volumenverschiebung liegt zwischen $\pm 20 \text{ ml}$.

Die Verschußdruckmessung zur Bestimmung des Munddruckes bzw. des Alveolardruckes erfolgt endexpiratorisch über eine automatische Verschußsteuerung. Im Atemkopf ist ein pneumatisches Ventil eingebaut, das sich endexpiratorisch schließt und nach 2 s automatisch wieder öffnet. Der lineare Meßbereich der gesamten Verschußmeßeinheit liegt zwischen $\pm 10 \text{ kPa}$.

2.3.2 Registrierung der Signale

Die Veränderungen von Flow (\dot{V}) und Kammerdruck (p_k) wurden als Kammerdruck-Strömungsdiagramm (Resistance-Schleife), die von Alveolardruck (p_{alv}) und Kammerdruck als Verschußdruckdiagramm mit einem X-Y-Schreiber aufgezeichnet (s. Abb. 5).

In Ergänzung des originären Meßplatzes der Fa. Jaeger wurden zudem Alveolardruck, Kammerdruck, Flow und Atemvolumen (V) zu Kontrollzwecken gleichzeitig auf einem Mehrkanal-Tintendüsenschreiber (Mingograf Cardirex 6 T) mitregistriert (Abb. 4).

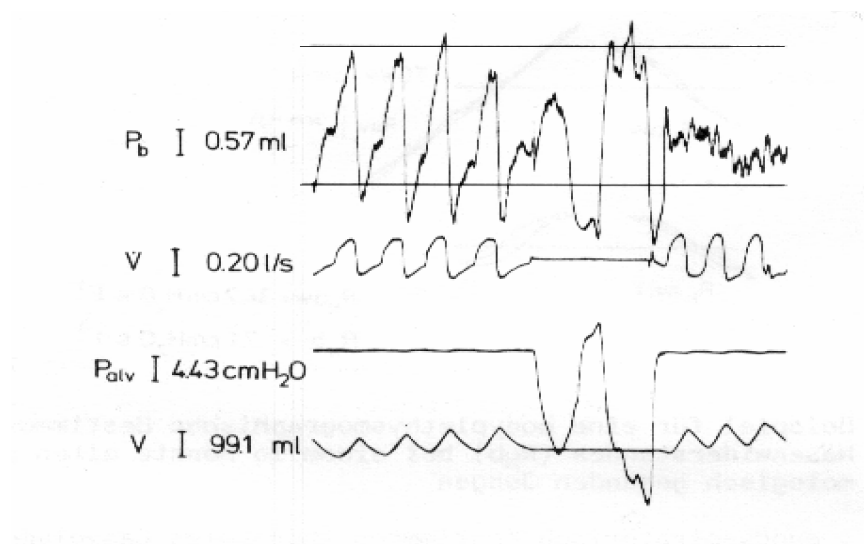


Abb. 4: Beispiel für die kontinuierliche Registrierung aller wichtigen Parameter bei einem atemwegsgesunden Säugling (5 Mo, 56 cm, 5,1 kg) während einer bodyplethysmographischen Untersuchung. In der Phase der Verschußdruckmessung sind bei korrekter Messung Flow- und Volumensignale gleich Null.

- P_K : Kammerdruck gegen die Zeit
- \dot{V} : Flow gegen die Zeit
- P_{alv} : Wasserdampfsättigung der Atemluft;
- V : Volumen gegen die Zeit

2.4 Untersuchungsablauf

Damit die Untersuchungen toleriert wurden, war in der Regel eine Sedierung mittels oraler Verabreichung von Chloralhydrat-Sirup (10%) in einer Dosierung von 40-100 mg/kg KG erforderlich. Im Alter bis zu 6 Wochen konnten Messungen postprandial oft ohne oder mit deutlich milderer Sedierung vorgenommen werden.

Für die Messung im Babypneumographen wurde der schlafende Säugling auf dem Rücken liegend in die Meßkammer eingeschlossen. Nach einer etwa drei Minuten dauernden Phase der thermischen Stabilisierung wurde die Kammer dann abgedichtet. Die Manipulationsöffnungen wurden durch aufblasbare Manschetten, die um die Unterarme des Untersuchers fest anlagen, luftdicht abgeschlossen. Anschließend wurde die an den Pneumographen angeschlossene Gesichtsmaske sanft aber dicht um Nase und Mund des Patienten angedrückt (s. Abb. 5). Es waren verschiedene Maskentypen vorhanden, damit eine optimale Handhaltung des Untersuchers vorausgesetzt bei jedem Kind ein luftdichter Abschluß der Maske erzielt werden konnte. Jede Bewegung des Säuglings oder der Arme des Untersuchers während der Untersuchung musste vermieden werden, da diese zu Druckartefakten führt.

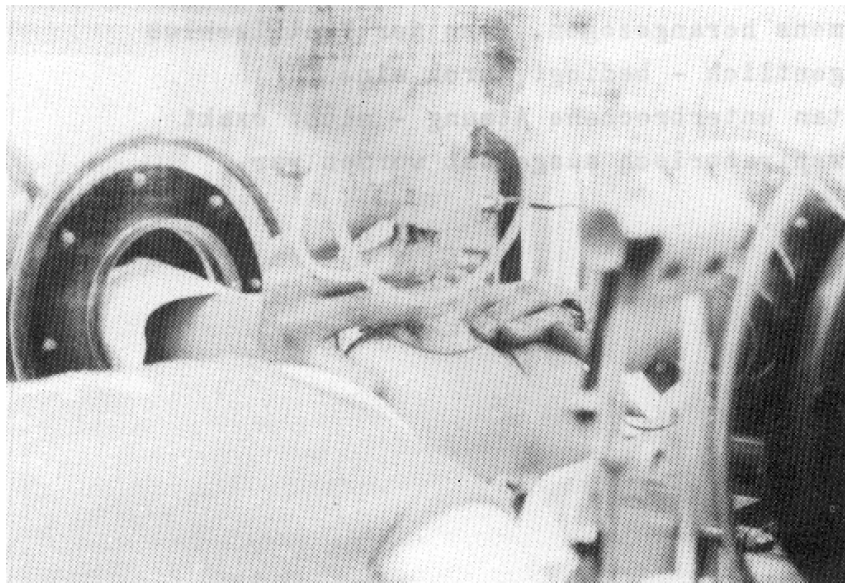


Abb. 5: Handhaltung des Untersuchers bei der Applikation der oronasalen Maske mit sicherem Mundverschluß

Die Registrierung begann über die vorhandene Programmwahlautomatik mit einer Aufzeichnung des Kammerdrucks und des Atemstroms auf dem X-Y-Schreiber gegen die Zeit (s. Abb. 6). Anhand des Volumen-Kammerdruck-Diagrammes wurde überprüft, ob die Stabilisierung bezüglich Temperatur und Feuchtigkeit erreicht war.

Nachfolgend wurden einige störungsfreie Kammerdruck-Strömungs-Diagramme sowie einige Verschlußdruckdiagramme aufgezeichnet. In regelmäßigen Abständen wurde eine Pause eingelegt, der Plethysmograph kurzfristig geöffnet und der Rückatmungsbeutel mittels Fön durchlüftet. Auf diese Weise wurde ein Anstieg der Kohlendioxid-Konzentration in der Meßkammer verhindert.

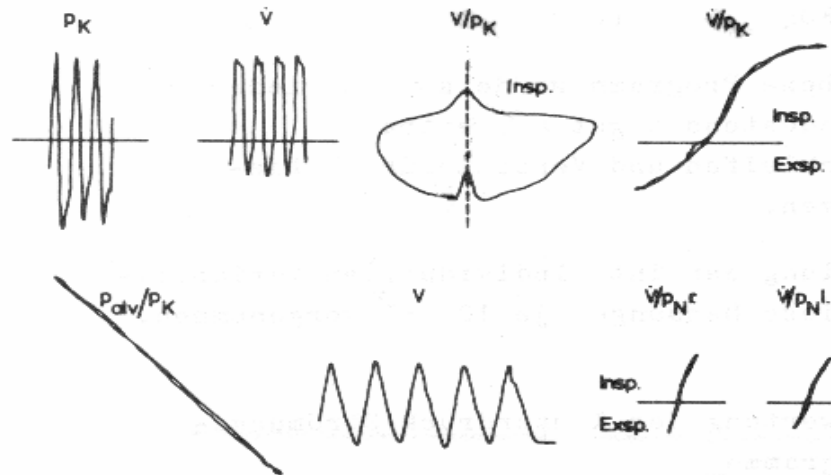


Abb. 6: Aufzeichnung der verschiedenen Signale mittels XY-Schreiber:

Erläuterungen:

p_K : Kammerdruck gegen die Zeit

\dot{V} : Flow gegen die Zeit

V / p_K : Volumen-Kammerdruck-Diagramm; die Markierungen kennzeichnen den in- bzw. expiratorischen Wendepunkt bei $V = 0$ und dienen der Kontrolle der BTPS-Konditionierung der Inspirationsluft

\dot{V} / p_K : Kammerdruck-Strömungsdiagramm ("Resistance-Schleife")

p_{alv} / p_K : Verschlußdruck-Diagramm (Alveolardruck bzw. Munddruck gegen Kammerdruck)

V : der Verschlußdruckmessung vorausgehende bandgespeicherte Volumen-aufzeichnung gegen die Zeit

\dot{V} / p_N : Druck-Strömungs-Diagramme zur Bestimmung der nasalen Resistance (r. = rechts, l. = links) mittels anteriorer Rhinomanometrie.

Nach der Ausgangsmessung unter Einschluß der anterioren Rhinomanometrie erhielten in randomisierter Reihenfolge jeweils 20 Patienten inhalativ

1. 2 ml isotone Kochsalzlösung,
2. 1 ml 0,025 %iger Ipratropiumbromid-Lösung (Atrovent®), entsprechend 250 µg auf 1 ml isotoner Kochsalzlösung,
3. 0,4 ml 0,025 %iger Ipratropiumbromid-Lösung (Atrovent®), entsprechend 100 µg auf 2 ml isotoner Kochsalzlösung,
4. sowie 20 Patienten über eine liegende Magensonde 8 mg/kg KG Theophyllin (Solosin®-Tropfen).

Die Inhalationslösungen wurden durch den Heizeinsatz des Inhalationsgeräts auf Temperaturen zwischen 33 und 35 °C vorgewärmt, um eine unspezifische Irritation der Nasen- und Bronchialschleimhaut und eine vagale bzw. vagovagale Reflexbronchokonstriktion durch kühles Inhalat weitgehend zu vermeiden. Die Vernebelung erfolgte über eine oronasale Maske mit Hilfe des "PARI THERM" mit "PARI - LL" - Vernebler und "PARI - MASTER" - Kompressor (mittlere Partikelgröße $3,9 \pm 2,1 \mu\text{m}$, Flow 3,5 l/min). Trotz nasaler Applikation wird hierbei bei dicht aufsitzender Gesichtsmaske eine akzeptable intrathorakale Partikeldeposition erreicht, wie anhand einer Voruntersuchung mittels inhalationsszintigraphischer Darstellung gezeigt werden konnte [46].

15 Minuten nach Inhalationsende bzw. Theophyllinapplikation wurde in allen Therapiegruppen eine zweite vollständige Messung durchgeführt. Bei den mit Theophyllin behandelten Patienten erfolgte eine zusätzliche dritte Messung nach 40 Minuten. Im Anschluß daran wurde aus einer kapillär gewonnenen Blutprobe im Labor der Universitäts-Kinderklinik Gießen der Serum-Theophyllin-Spiegel ermittelt.

2.5 Bestimmung des Theophyllin-Spiegels

Die Bestimmung der Serum-Theophyllinkonzentration wurde folgendermaßen durchgeführt: Etwa 200 µl kapillären Blutes wurden in einem heparinisierten Behälter gesammelt; das abzentrifugierte Plasma wurde bis zur Analyse eingefroren. Die Theophyllinkonzentration wurde mit Hilfe eines Hochleistungsflüssigkeitschromatographen-Assays gemessen: 100 µl Serum wurden mit 100 µl Acetonitril mit dem darin enthaltenen internen Standard β -Hydroxy-ethyltheophyllin gemischt und zentrifugiert. 15 µl des Überstandes wurden chromatographiert und dienten zur quantitativen Bestimmung des Theophyllins.

Chromatographiebedingungen: Mobile Phase 920 Wasser, 75 Acetonitril, 5 Essigsäure 1 % (V/V), Durchfluss 4,5 ml/min, 10 cm C-18-RCM-Säule Ø 8 mm 10 µm Partikel (Waters Ass.), Raumtemperatur, Monochromator 275 nm.

Die Übereinstimmung der so ermittelten Resultate mit den Werten, die aus venösem Blut bestimmt werden, wurde in einer früheren Untersuchung nachgewiesen [45].

2.6 Auswertung der Kammerdruck-Strömungs-Diagramme

Für die Berechnung des Atemwegwiderstandes und des endexpiratorischen thorakalen Gasvolumens wurden die Mittelwerte von jeweils fünf gut auswertbaren Resistanceschleifen und den dazugehörigen Verschlußdruckdiagrammen ermittelt. Die Auswertung der Widerstände erfolgte dabei auf zwei Arten:

- a) als totale Resistance, diese ergibt sich aus der Steigung einer Geraden, welche die Punkte maximalen in- und expiratorischen Kammerdrucks verbindet;
- b) als definierte Resistance, die sich aus der Steigung einer Geraden zwischen dem in- und expiratorischen Atemstrom von jeweils 0,05 l/s ergab (Abb. 7).

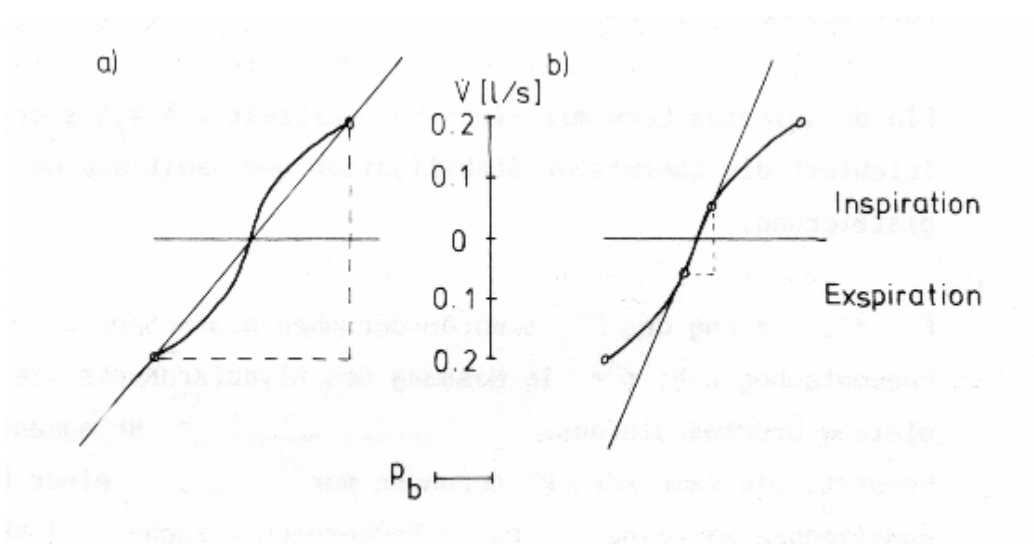


Abb. 7: Skizze zur Bestimmung der totalen (a) und der definierten Resistance (b).

2.7 Spezifische Resistance und spezifische Conductance

Ein entscheidender Faktor für die richtige Beurteilung von obstruktiven Ventilationsstörungen ist der Umstand, dass der Atemwegswiderstand vom Füllungsvolumen der Lunge, also vom Niveau der Atemtiefe abhängt (Abb. 8). Hier ergeben sich, besonders bei Säuglingen und Kleinkindern, erhebliche inter- und intraindividuelle Unterschiede. Daher hat es sich in der Pneumologie eingebürgert, das Produkt aus Resistance und thorakalem Gasvolumen als spezifischen Atemwegswiderstand (spezifische Resistance = $sRaw$) oder dessen Kehrwert die spezifische Atemwegsleitfähigkeit (spezifische Conductance = $sGaw$) anzugeben. In der vorliegenden Untersuchung wurde die spezifische Conductance als geeignetes Kriterium in der Beurteilung des Ausmaßes einer Obstruktion, und so auch in der Beurteilung eines bronchospasmolytischen Effektes, verwendet. Sie hat den Vorteil, dass

ihr eine lineare Beziehung zwischen dem Kehrwert des Atemwegswiderstandes, der Atemwegsleitfähigkeit (G_{aw}) und dem thorakalem Gasvolumen (TGV) zugrunde liegt [52].

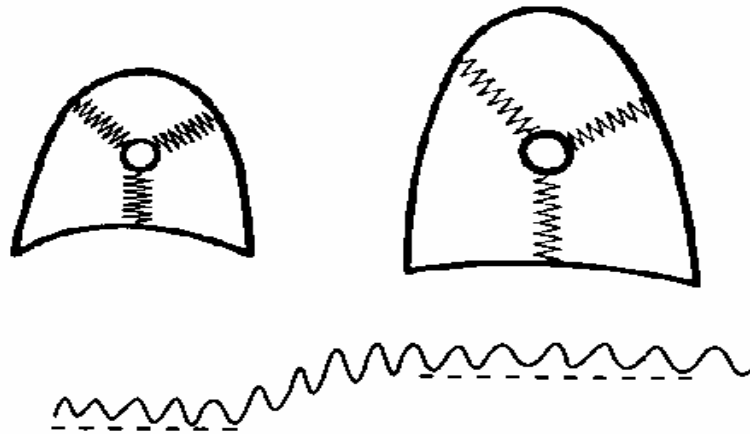


Abb. 8: Skizze zum Einfluss unterschiedlicher Atemniveaus infolge eines unterschiedlichen Füllungsvolumens der Lunge (TGV) auf die Resistance (R_{aw}), die vom Querschnitt der Atemwege abhängt. Links: Erniedrigtes Atemniveau mit enger gestelltem Bronchiallumen. Rechts: Angehobene Atemmittellage mit erhöhtem TGV und größerem Lumen der Bronchien. Der Wert für die spezifische Atemwegsleitfähigkeit (sG_{aw}) ist gleich.

2.8 Statistische Verfahren

Die deskriptive und konfirmatorische Datenanalyse wurde mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS ("Statistical Package for the Social Sciences") in der Version SPSS 6.0 für Windows durchgeführt.

Nach gängigen Verfahren wurden die gemessenen Werte und deren Differenzen auf ihre Verteilungsform und auf ihre Varianzhomogenität hin untersucht.

Mit Kovarianzanalysen (multivariate Analyse = MANOVA) wurde der Einfluss von Alter, Geschlecht, Gewicht, Länge, Atem- und Herzfrequenz sowie Nasenwiderstand auf das Verhalten der Zielvariable $sG_{aw,t}$ unter der Therapie untersucht.

Um Unterschiede zwischen den vier Therapieformen zu ermitteln, wurden die Differenzwerte vor und nach Behandlung ($x_{\text{post}} - x_{\text{prä}}$) gebildet und unter Verwendung der einfaktoriellen Varianzanalyse (F-Test = ANOVA) miteinander verglichen. Bei Bedarf wurden das Verfahren durch Einzelvergleiche nach Scheffé bzw. Students t-test ergänzt. Unterschiede wurden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $< 5 \%$ als signifikant bewertet. Zur Illustration der Ergebnisse wurde im folgenden Abschnitt eine Darstellung der Parameterveränderungen in Prozent vom Ausgangswert gewählt.

3. Ergebnisse

In der beschriebenen Weise wurden insgesamt 94 Kinder untersucht. 12 Patienten erwachten aufgrund der milden Sedierung während der Messung, woraufhin diese abgebrochen werden musste. Zwei weitere Patienten zeigten nach Untersuchungsbeginn eine mit Sauerstoffsättigungsabfällen einhergehende deutliche klinische Verschlechterung, so dass die Untersuchung vorzeitig beendet werden musste. Eine vollständige Messung, unter Einschluss der anterioren Rhinomanometrie, gelang somit bei 80 Patienten.

3.1 Voruntersuchungen

Bezüglich Alter, Geschlecht, Gewicht, Länge, Atem- und Herzfrequenz fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiegruppen (Tab.1). Auch ließ sich kein signifikanter Effekt dieser Einflussparameter auf das Verhalten der totalen spezifischen Conductance ($sGaw_t$) und somit auf das Therapieergebnis ermitteln.

Tab. 1: Vergleich von Alter, Geschlecht, Gewicht, Länge, Atemfrequenz und Herzfrequenz bei den verschiedenen Therapiegruppen

NaCl: Natriumchlorid-Lösung 0,9 %;
 Theophyllin: Theophyllin 8 mg/kg KG
 Ipra 100 µg: Ipratropiumbromid 100 µg
 Ipra 250 µg: Ipratropiumbromid 250 µg

NaCl Theophyllin Ipra 100 µg Ipra 250 µg

Alter (Monate)	\bar{x}	9,5	6,5	7,5	10,3
	min	2	2	1	2
	max	20	18	16	26
Geschlecht (m/f)	m	12	13	13	13
	f	8	7	7	7
Gewicht (kg)	\bar{x}	8,4	7,3	6,8	7,9
	min	4,4	4,5	2,8	2,7
	max	12,5	11,0	10,9	14,0
Länge (cm)	\bar{x}	70,3	65,8	65,1	70,0
	min	56	55	50	51
	max	84	84	84	92
Atemfrequenz (pro min)	\bar{x}	41,6	42,2	48,9	47,9
	min	24	30	30	24
	max	66	60	90	66
Herzfrequenz (pro min)	\bar{x}	124	133	127	123
	min	100	95	98	88
	max	142	155	176	148

Bei der Untersuchung der Parameter, die über das Ausmaß der bronchialen und nasalen Obstruktion informieren, fand sich vor Therapiebeginn ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tab. 2). Vergleicht man die beiden Ipratropiumbromid-Gruppen untereinander, so fiel in der Gruppe mit der Dosierung 100 µg ein vor Therapiebeginn etwas höherer totaler Atemwegswiderstand auf. In der Dosisgruppe 250 µg fand sich demgegenüber ein etwas höherer Wert für das thorakale Gasvolumen. Die über den gesamten Druckgradienten bestimmte spezifische Conductance unterschied sich jedoch nur geringfügig.

Tab. 2: Vergleich verschiedener Lungenfunktionsmessparameter vor Therapiebeginn

sGawt: Spezifische totale Conductance
(Norm: 0,113 - 0,14 hPa⁻¹ · s⁻¹)
sGawd: Spezifische definierte Conductance
(Norm: 0,22 - 0,46 hPa⁻¹ · s⁻¹)
Rawt: Totale Resistance
(Norm: 17,3 – 47,9 hPa · s)
TGV: Thorakales Gasvolumen
(Norm: 20 – 40 ml/kg)
RNant: Totaler Nasenwiderstand
(Norm: 4,4 – 11 hPa · s)

(weitere Abkürzungen siehe Legende Tab. 1)

NaCl Theophyllin Ipra 100 µg Ipra 250 µg

sGawt (hPa ⁻¹ · s ⁻¹)	\bar{x}	0,12	0,10	0,11	0,09
	min	0,04	0,02	0,04	0,03
	max	0,32	0,22	0,18	0,16
sGawd (hPa ⁻¹ · s ⁻¹)	\bar{x}	0,20	0,16	0,18	0,12
	min	0,06	0,02	0,06	0,05
	max	0,66	0,49	0,45	0,23
Rawt (hPa · s)	\bar{x}	42,6	44,4	56,2	40,2
	min	12,8	13,5	22,2	20,5
	max	113,3	88,3	267,1	82,0
TGV (ml/kg)	\bar{x}	33,0	42,4	39,8	44,0
	min	8,9	23,6	25,0	27,7
	max	57,8	83,2	75,3	66,0
RNant (hPa · s)	\bar{x}	3,3	1,9	2,1	2,5
	min	0,9	1,0	1,0	0,5
	max	12,1	4,1	8,2	5,1

Der im Anschluß an die Messung bei 20 Kindern 40 Minuten nach Applikation des Medikamentes ermittelte Theophyllinspiegel im Serum betrug im Mittel 15,5 mg/l mit einer Streubreite von 7,3 - 30,0 mg/l. Nebenwirkungen wurden im Rahmen dieser kurzzeitigen Anwendung nicht beobachtet.

Tab. 3: Theophyllinspiegel im Serum bei 20 untersuchten Patienten

n	Patient (Initialen)	Alter (Monate)	Serumspiegel (mg/l)
21	B. B.	5	30,0
22	D. K.	5	14,8
23	L. T.	5	13,6
24	T. B.	6	11,3
25	K. S.	2	11,7
26	S. F.	11	16,0
27	M. S.	5	22,6
28	Y. Y.	10	18,3
29	J. E.	4	10,1
30	A. P.	3	17,3
31	J. W.	4	21,3
32	T. P.	18	22,5
33	J. A.	6	15,5
34	T. B.	3	13,2
35	P. H.	14	8,3
36	J. H.	4	7,3
37	K. H.	6	16,5
38	S. S.	3	12,0
39	A. S.	8	13,4
40	J. S.	7	14,8

3.2 Therapie-Effekte

3.2.1 Totale Resistance und thorakales Gasvolumen

Die Parameter totale Resistance und thorakales Gasvolumen veränderten sich nach Medikamentenapplikation uneinheitlich. Statistisch konnten bezüglich einer Änderung der totalen Resistance ($R_{aw,t}$) nach Therapie keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Bronchodilatoren ermittelt werden ($p = 0,2$). Nach Inhalation von NaCl bzw. 250 µg Ipratropiumbromid blieb das Ausmaß des Atemwegswiderstandes in etwa gleich. Dagegen zeigte sich nach 100 µg Ipratropiumbromid und nach Theophyllin (40 min) ein deutlicher Abfall (s. Tab. 4, vgl. Abb. 9 u. 10)

Das thorakale Gasvolumen (TGV) nahm nach Inhalation von NaCl zu (+21,1 %); in den übrigen Therapiegruppen verminderte es sich oder blieb auf etwa gleichem Niveau. Dieser Unterschied gegenüber NaCl war statistisch signifikant ($p=0,016$).

Gegenläufig zur Entwicklung der Resistance zeigte sich die Änderung des thorakalen Gasvolumens bei den beiden mit Ipratropiumbromid behandelten Patientengruppen. Hier verminderte sich das TGV nach 250 µg Ipratropiumbromid deutlich um -12,6 %, nach 100 µg blieb es mit +1,0 % auf gleichem Niveau (s. Tab. 5, vergl. Abb. 9 u. 10).

Tab. 4: Prozentuale Änderung der *totalen Resistance (Raw_T)* im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung nach Gabe der verschiedenen Medikamente.

	\bar{X}	min	max
NaCl 0,9% ; 2 ml	+ 2,5	- 47,5	+ 79,1
Ipratropiumbromid 250 µg	+ 3,2	- 59,5	+ 100,2
Ipratropiumbromid 100 µg	- 12,7	- 53,3	+ 28,6
Theophyllin 8 mg/kg (15 min)	- 2,1	- 54,1	+ 45,0
Theophyllin 8 mg/kg (40 min)	- 16,1	- 64,0	+ 39,9

Tab. 5: Prozentuale Änderung des *thorakalen Gasvolumens (TGV)* im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung nach Gabe der verschiedenen Medikamente.

	\bar{X}	min	max
NaCl 0,9% ; 2 ml	+ 21,1	- 19,5	+ 169,1
Ipratropiumbromid 250 µg	- 12,7	- 50,9	+ 18,7
Ipratropiumbromid 100 µg	+ 1,0	- 16,1	+ 32,9
Theophyllin 8 mg/kg (15 min)	+ 1,7	- 26,6	+ 22,0
Theophyllin 8 ml/kg (40 min)	- 2,3	- 48,9	+ 35,6

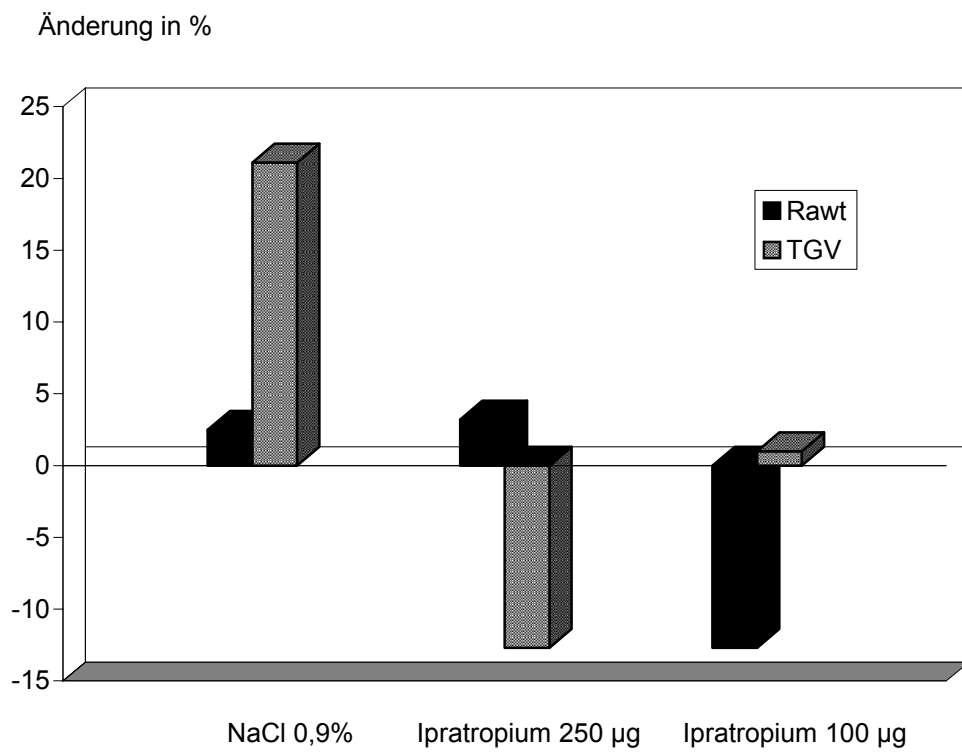


Abb. 9: prozentuale Änderung der *totalen Resistance* ($R_{aw,t}$) und des *thorakalen Gasvolumens* (TGV) im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung nach Gabe von NaCl und Ipratropiumbromid. Die graphische Darstellung ist auf die Mittelwerte beschränkt.

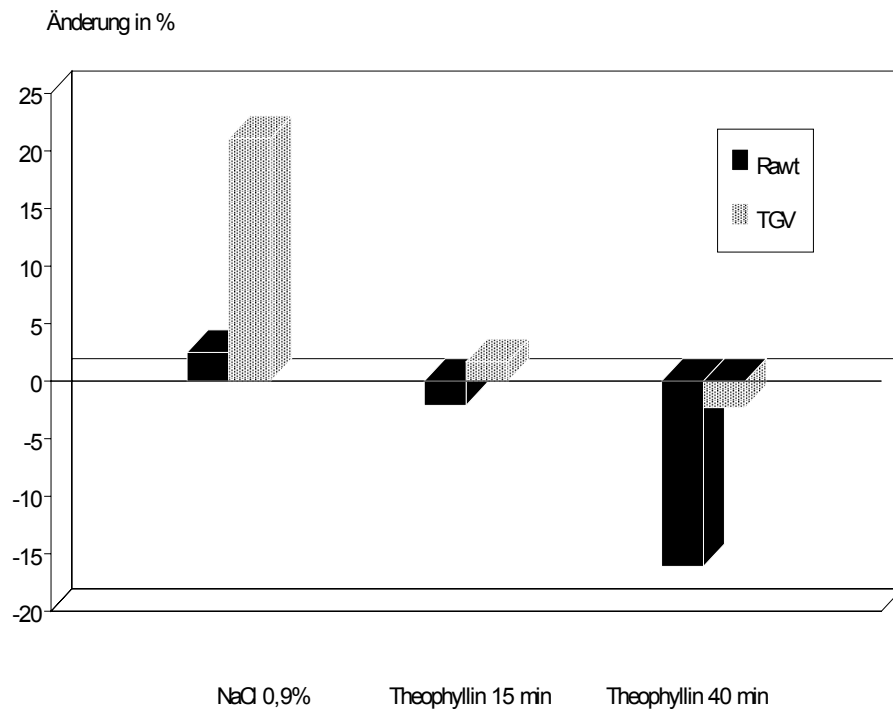


Abb. 10: prozentuale Änderung der *totalen Resistance* (R_{awt}) und des *thorakalen Gasvolumens* (TGV) im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung nach Gabe von NaCl und Theophyllin. Die graphische Darstellung ist auf die Mittelwerte beschränkt.

3.2.2 Spezifische totale Conductance und spezifische definierte Conductance

Im Vergleich zur Kontrollgruppe stellte sich in allen drei Medikamentengruppen eine deutliche Minderung des Ausmaßes der Obstruktion ein, welche sich in einem Anstieg der *totalen spezifischen Conductance* (sG_{awt}) ausdrückte (s. Tab. 6, vgl. Abb. 11, 12 u. 13). Dieser Unterschied gegenüber NaCl war statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$).

15 Minuten nach Inhalation von 250 µg Ipratropiumbromid verbesserte sich die Atemwegsleitfähigkeit um 26,3 %. In der niedrigeren Dosierung von 100 µg zeigte sich ein Anstieg um 21,9 %. Statistisch ließ sich kein Unterschied zwischen diesen beiden Behandlungsformen nachweisen ($p = 0,9$).

15 min nach Applikation von Theophyllin fand sich ein Anstieg der totalen spezifischen Conductance um nur 8,5 %, welcher keinen signifikanten Unterschied zum Therapieergebnis nach Kochsalzinhalation (-3,7 %) darstellte. In der zweiten Messung 40 Minuten nach Theophyllingabe ergab sich dann ein deutlicher Anstieg um 34,7 % gegenüber der Ausgangsmessung. Eine therapeutische Überlegenheit zur Inhalation von Ipratropiumbromid ließ sich statistisch jedoch nicht belegen.

Tab. 6: Prozentuale Änderung der *totalen spezifischen Conductance* ($sGaw_l$) im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung nach Gabe der verschiedenen Medikamente.

	\bar{x}	min	max
NaCl 0,9% ; 2 ml	- 3,7	- 57,0	+ 63,1
Ipratropiumbromid 250 µg	+ 26,3	- 14,6	+ 152,4
Ipratropiumbromid 100 µg	+ 21,9	- 22,6	+ 102,4
Theophyllin 8 mg/kg (15 min)	+ 8,5	- 34,7	+ 96,9
Theophyllin 8 mg/kg (40 min)	+ 34,7	- 19,5	+ 106,3

Lediglich in der NaCl-Kontrollgruppe zeigte sich ein diskret gegenläufiger Trend: Die Atemwegsleitfähigkeit nahm im Mittel um -3,7 % ab. Abbildung 13 sind alle Einzelergebnisse der totalen spezifischen Conductance zu entnehmen.

Die Auswertung der definierten Conductance ($sGaw_d$) erbrachte analoge Resultate wie diejenigen der totalen spezifischen Conductance, auch statistisch ergaben sich bei diesem Parameter keine Unterschiede in der Bewertung des Therapieergebnisses (s. Tab. 7, vgl. Abb. 11 u. 12)

Tab. 7: prozentuale Änderung der *totalen definierten Conductance* ($sGaw_d$) im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung nach Gabe der verschiedenen Medikamente.

	\bar{X}	min	max
NaCl 0,9% ; 2 ml	- 10,0	- 63,8	+ 58,5
Ipratropiumbromid 250 µg	+ 20,6	- 23,9	+ 142,6
Ipratropiumbromid 100 µg	+ 25,4	- 18,0	+ 89,3
Theophyllin 8 mg/kg (15 min)	+ 4,3	- 35,7	+ 74,1
Theophyllin 8 mg/kg (40 min)	+ 22,8	- 36,7	+ 88,3

Änderung in %

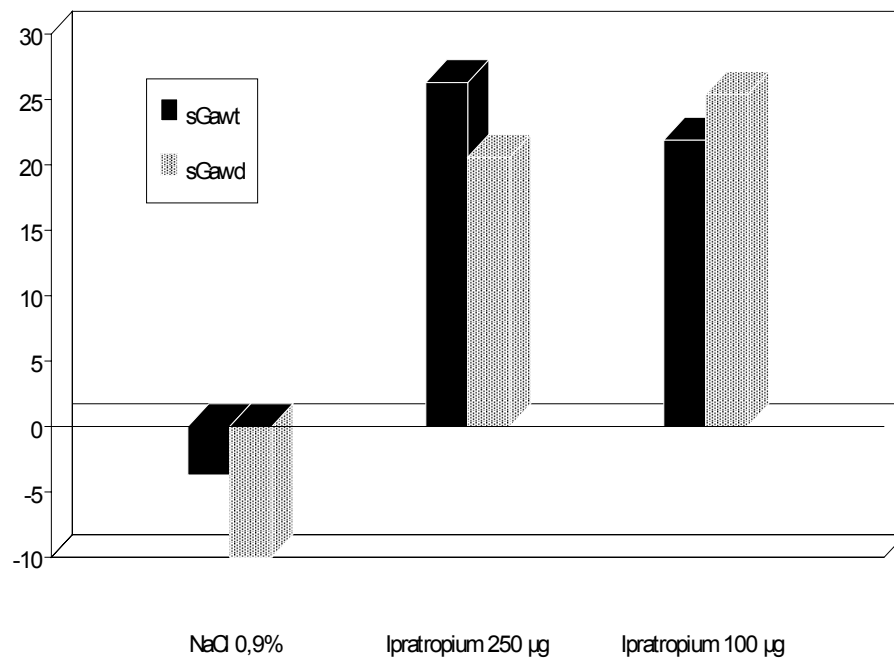


Abb. 11: prozentuale Änderung der *totalen (sGawt)* und *definierten (sGawd)* spezifischen Conductance im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung nach Gabe von NaCl und Ipratropiumbromid. Die graphische Darstellung ist auf die Mittelwerte beschränkt.

Änderung in %

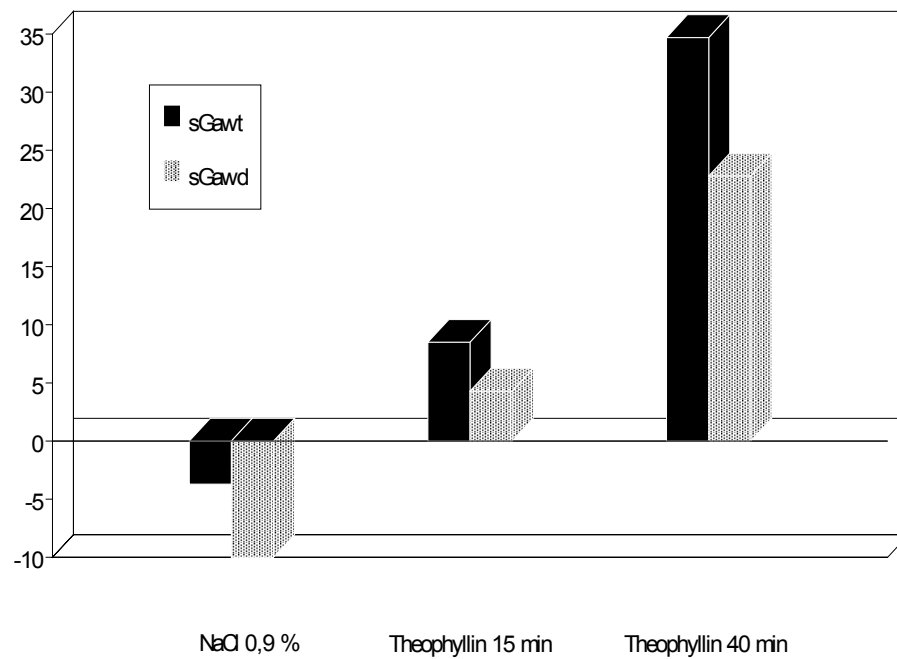


Abb. 12: prozentuale Änderung der *totalen* ($sGaw_t$) und *definierten spezifischen Conductance* ($sGaw_d$) im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung nach Gabe von NaCl und Theophyllin. Die graphische Darstellung ist auf die Mittelwerte beschränkt.

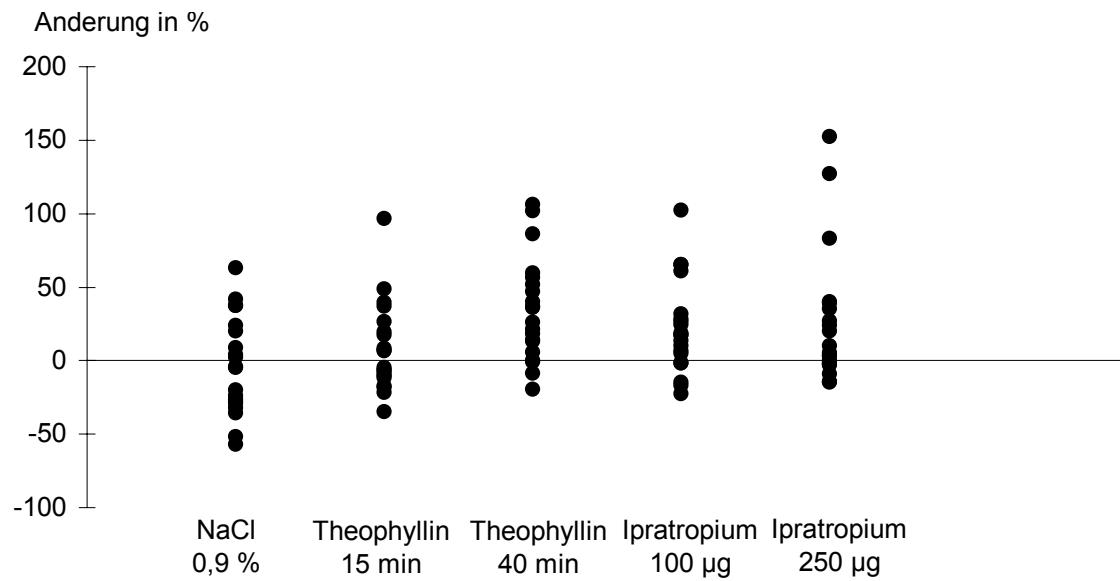


Abb. 13: prozentuale Änderung der *totalen spezifischen Conductance* (G_{aw}) im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung nach Gabe der verschiedenen Medikamente in graphischer Darstellung der Einzelwerte.
(Zu weiteren Erläuterungen s. Legende zu Tab. 1)

3.2.3 Nasenwiderstand

In allen Medikamentengruppen fand sich nach Therapieende ein leichter Anstieg des Nasenwiderstandes, der nach Kochsalzlösung und 40 min nach Theophyllin am stärksten ausgeprägt war (s. Tab. 8, vgl. Abb. 14). Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich jedoch nicht. Das Verhalten des Nasenwiderstandes hatte keinen entscheidenden Einfluss auf die Therapieergebnisse ($p = 0,52$).

Tab. 8: prozentuale Änderung des Nasenwiderstandes im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung nach Medikamentenapplikation.

	\bar{X}	min	max
NaCl 0,9% ; 2 ml	+ 24,3	- 74,5	+ 243,6
Ipratropiumbromid 250 µg	+ 10,6	- 56,2	+ 102,3
Ipratropiumbromid 100 µg	+ 8,4	- 69,9	+ 136,2
Theophyllin 8 mg/kg (15 min)	- 4,7	- 58,8	+ 41,2
Theophyllin 8 mg/kg (40 min)	+ 21,2	- 78,3	+ 155,5

Änderung in %

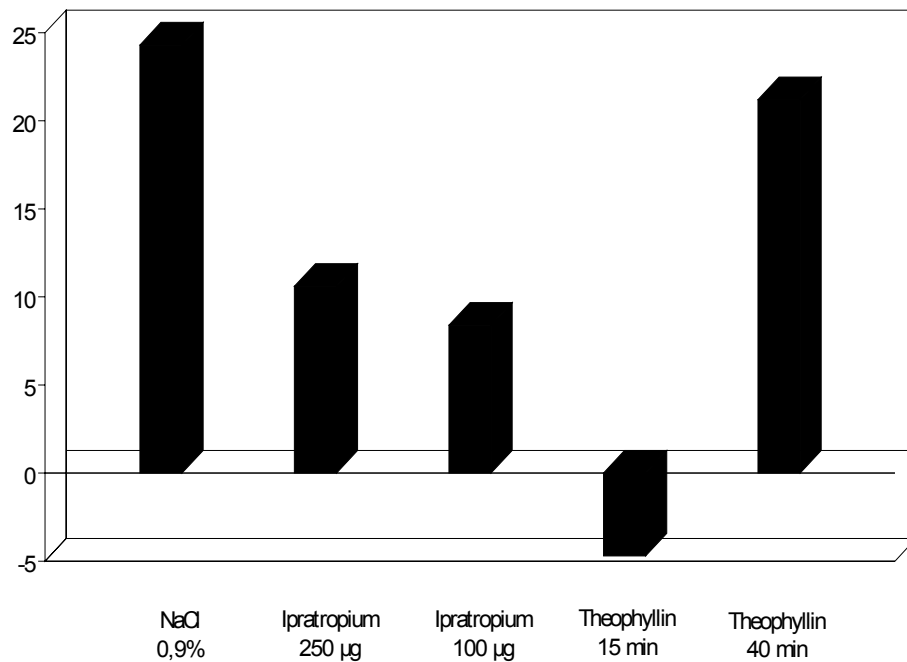


Abb. 14: Prozentuale Änderung des Nasenwiderstandes im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung nach Gabe der verschiedenen Medikamente. Die graphische Darstellung ist auf die Mittelwerte beschränkt (weitere Erläuterungen s. Legende zu Tab. 1).

3.2.4 Atemfrequenz und Herzfrequenz

Wegen der klinischen Relevanz wurde auch der Einfluss der inhalierten Substanzen auf das Verhalten von Atem- und Herzfrequenz untersucht (s. Tab. 9 u. 10). Hierbei fand sich nach NaCl und Ipratropiumbromid eine gleichbleibende bzw. etwas langsamere Atemfrequenz unter der Therapie. Theophyllin bewirkte demgegenüber eine leicht beschleunigte Atemtätigkeit, welche sich statistisch signifikant von derjenigen der anderen Therapieformen abhob ($p=0,038$).

Diese Erhöhung der Atemfrequenz wirkte sich jedoch nicht auf die Bronchodilatation aus ($p = 0,29$).

Die Herzfrequenz zeigte sich in allen Gruppen unter der Therapie kaum verändert, lediglich 40 Minuten nach Theophyllinapplikation fand sich eine leicht beschleunigte Herz­­tätigkeit, welche jedoch statistisch nicht relevant war.

Tab. 9: Prozentuale Änderung der Atemfrequenz im Vergleich zur Ausgangsmessung nach Medikamentenapplikation

	\bar{X}	min	max
NaCl 0,9% ; 2 ml	- 0,1	- 27,3	+ 16,8
Ipratropiumbromid 250 µg	- 1,5	- 31,3	+ 33,4
Ipratropiumbromid 100 µg	- 6,4	- 13,5	+ 14,3
Theophyllin 8 mg/kg (15 min)	+ 7,4	- 22,2	+ 57,1
Theophyllin 8 mg/kg (40 min)	+ 11,0	- 20,0	+ 60,0

Tab. 10: Prozentuale Änderung der Herzfrequenz im Vergleich zur Ausgangsmessung nach Medikamentenapplikation

	\bar{X}	min	max
NaCl 0,9% ; 2 ml	+ 1,7	- 3,1	+ 12,9
Ipratropiumbromid 250 µg	+ 0,9	- 7,7	+ 24,0
Ipratropiumbromid 100 µg	+ 0,2	- 11,3	+ 18,3
Theophyllin 8 mg/kg (15 min)	± 0,0	- 34,1	+ 34,7
Theophyllin 8 mg/kg (40 min)	+ 5,2	- 24,0	+ 38,5

4. Diskussion

4.1 Zu den physiologischen und pharmakologischen Voraussetzungen für die Anwendung von Anticholinergica und Theophyllin im frühen Kindesalter

Die Diskussion über die Existenz von Bronchialmuskulatur und Fasern des N. vagus bzw. Muscarin-Rezeptoren im frühen Kindesalter sowie über das Ausmaß der entzündlichen Veränderungen ist immer noch nicht abgeschlossen. Damit stellt sich letztlich die Frage nach Sinn oder Unsinn einer bronchospasmolytischen Therapie in diesem Lebensalter.

In den Arbeiten von BLÜMKE, GROSS, NADEL und BARNES ließ sich durch elektronenmikroskopische und autoradiographische Untersuchungen am Menschen und am Tiermodell das Ausmaß und Verteilungsmuster der cholinergen Innervation und Rezeptorbesiedelung zeigen [2, 4, 27, 64]. Die Untersuchungen zeigten eine hohe Dichte von Muscarin-Rezeptoren in der Schleimhautmuskulatur der großen Bronchien und eine Abnahme der Rezeptordichte, je kleiner die Atemwege werden. In den terminalen Bronchiolen finden sich kaum noch Rezeptoren dieses Typs [2, 27]. Analog dazu wird die Innervationsdichte cholinergischer Fasern in den kleineren Atemwegen geringer. Demgegenüber finden sich auf adrenerger Seite in allen Lungenabschnitten zahlreiche Beta-Rezeptoren, welche von der Trachea bis hin zu den terminalen Bronchiolen an Dichte zunehmen.

Auch findet sich schon im Säuglingsalter - selbst bei Frühgeborenen Bronchialmuskulatur: MATSUBA UND THURLBECK wiesen in ihren morphometrischen Studien der Bronchien nach, dass der prozentuale Anteil der Bronchialmuskulatur in Bezug auf sämtliche Komponenten der Bronchialwand im Bereich der großen Bronchien bei Säuglingen und Kindern demjenigen bei Erwachsenen gleicht [58]. Desgleichen stieg bei beiden die Muskelmasse in Relation zur Bronchialwand je kleiner die Atemwege wurden. Allerdings war der prozentuale Anteil der Muskulatur in den kleinen Atemwegen bei Säuglingen und Kindern deutlich geringer ausgeprägt als bei Erwachsenen.

Auch SWARD-COMUNELLI et al. fanden in ihren computergestützten autoptischen Analysen von 55 Früh- und Neugeborenenlungen (Gestationsalter zwischen 23 und 41 Wochen) in allen Lungenabschnitten Bronchialmuskulatur [96]. Ab der 25. Gestationswoche war das interindividuelle Ausmaß der Muskulatur in allen untersuchten Bronchialdurchmessern gleich. Die Gesamtmenge an Bronchialmuskulatur war nach ihren Befunden

intraindividuell in den zentralen Bronchien größer als in den peripheren Bronchien. Der Anteil an Atemwegsmuskulatur in Relation zum Atemwegsdurchmesser wies bei Frühgeborenen der 25. Schwangerschaftswoche keinen Unterschied zu demjenigen bei reifen Neugeborenen auf.

Im relativen Bezug zum Atemwegsdurchmesser fand sich wie bei MATSUBA et al. mehr Muskulatur in den kleineren Atemwegen, welche im Durchmesser weniger als 1000 μm maßen. Bei 9 untersuchten Frühgeborenen mit einer postmortal histologisch diagnostizierten bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) ließ sich signifikant mehr Muskulatur nachweisen als in Lungen von Frühgeborenen gleichen Gestationsalters ohne BPD. Die Autoren schlossen auf die Möglichkeit eines Bronchospasmus, welcher sich bereits in den ersten Lebenstagen manifestieren könne, bereits bei Frühgeborenen mit einem sehr niedrigen Gestationsalter (ab 23 vollendeten Schwangerschaftswochen).

Diese These wird durch verschiedene Untersuchungen gestützt, die auch die Funktionsfähigkeit dieser Muskulatur belegen. Zum einen ließ sich durch unspezifische inhalative Stimulation mit Aqua dest., Kaltluft und Histamin bei unterschiedlichen Kollektiven von Säuglingen eine bronchiale Hyperreaktivität nachweisen [20, 30, 33, 68, 74]. Zum anderen war bei Frühgeborenen mit bronchopulmonaler Dysplasie mittels Kaltluftprovokation zu 67 % eine Bronchokonstriktion auszulösen [24].

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, lag die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit darin, die obengenannten Beobachtungen hinsichtlich des Vorhandenseins von vagaler Innervation, Bronchialmuskulatur und funktionierendem vagalen Reflexbogen auch im frühen Kindesalter zu überprüfen. Die Untersuchungen wurden an einem Kollektiv von Säuglingen mit akuter obstruktiver Bronchitis durchgeführt. Auf diese Weise sollte unter den im klinischen Alltag bestehenden Bedingungen die Relevanz einer bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiven Lungenkrankheit (COPD) etablierten Pharmakotherapie überprüft werden.

Unter der Bedingung einer akuten Entzündung ergibt sich jedoch eine weitere grundsätzliche Problematik, die den Stellenwert einer antiobstruktiven bronchospasmolytischen Pharmakotherapie im Säuglingsalter einschränkt: Bedingt durch das Ausmaß der entzündlichen Veränderungen dürfte die Effizienz von Bronchodilatoren per se limitiert sein. In schwereren Fällen findet sich ein ausgeprägtes Schleimhautödem, zudem engen Zelldebris

und Fibrinplugs das Bronchiallumen ein. Bei Kindern, die an den Folgen einer chronischen Atemwegserkrankung starben, zeigte sich eine ausgeprägte Hypertrophie der schleimproduzierenden Zellen. MATSUBA und THURLBECK zeigten in ihren morphometrischen Studien der Bronchien, dass der prozentuale Anteil der mukösen Drüsen schon bei gesunden Säuglingen und Kindern deutlich höher ist als bei Erwachsenen [58]. Bei den untersuchten Kindern, welche an einer Bronchiolitis oder zystischen Fibrose litten, war dieses noch deutlicher der Fall. Diese Untersuchungen belegen den überproportionalen Anteil von glandulär bedingter Schleimhauthypertrophie und Dyskrinie im Rahmen des pathologischen Geschehens. Demgegenüber spielt die Bronchokonstriktion bei diesen inflammatorischen Krankheitsprozessen eine geringere Rolle, so dass alles dafür spricht, dass der günstigste Anwendungszeitraum der Bronchospasmolytika während der noch nicht oder nicht mehr voll ausgebildeten Entzündung, d.h. in der initialen und ausklingenden Krankheitsphase zu sehen ist [46].

Berücksichtigt man weiterhin die bereits oben geschilderte Tatsache, dass die Bronchialmuskulatur in den peripheren Atemwegen bei Säuglingen und Kleinkindern geringer ausgeprägt ist als bei Erwachsenen und dass die Einengung des Bronchiallumens besonders in den peripheren Atemwegen zum Tragen kommt, so ist verständlich, warum der therapeutische Nutzen der Bronchospasmolytika gerade im Bereich der kleineren Atemwege eingeschränkt ist. Im Falle des Ipratropiumbromids wird der therapeutische Effekt zudem durch das geringere Vorhandensein von cholinерger Innervation und Muscarin-Rezeptoren in den peripheren Bronchien begrenzt.

4.2 Methodische Probleme bei der Evaluation des therapeutischen Nutzens von Bronchospasmolytika im Säuglings- und Kleinkindesalter

4.2.1 Sedierung und Bodyplethysmographie

Neben den allgemeinen physiologischen Voraussetzungen für eine antiobstruktive Pharmakotherapie spielen methodische Probleme wie die schwierige Durchführung von Inhalationstherapie und Lungenfunktionsprüfung im frühen Kindesalter eine wesentliche Rolle. Damit die an der vorliegenden Untersuchung teilnehmenden jungen Patienten optimal untersucht werden konnten, war in der Regel eine milde Sedierung unumgänglich. Diese ermöglichte unter anderem die Akzeptanz der gesichtsnahen Inhalationsmaske. Dies war eine Voraussetzung für eine optimale Medikamentenapplikation und damit korrekte Evaluation einer geeigneten Medikamentenmenge. Im Falle der mit Theophyllin behandelten Patienten ermöglichte die Sedierung eine dritte Lungenfunktionsmessung 40 Minuten nach Gabe des Medikamentes und erleichterte die Akzeptanz der zur Theophyllinapplikation kurzfristig gelegten Magensonde. Diese wurde anschließend sogleich wieder entfernt, da sie ansonsten einer korrekten Messung des Nasenwiderstandes und damit auch des gesamten Atemwegswiderstandes im Wege gestanden hätte [42, 43]. Die für die Messung des Nasenwiderstandes erforderlichen und für die Patienten unangenehmen Manipulationen an der Nase erforderte in Einzelfällen eine Intensivierung der Sedierung. Zur Verlässlichkeit der Messergebnisse und zur Sicherheit der Patienten trug der direkte Kontakt des Untersuchers mit dem Patienten bei. Darüberhinaus ermöglichte die kontinuierliche Registrierung aller Messsignale gegen die Zeit über einen für diese Zwecke modifizierten Mehrkanal-Tintendüsenschreiber (s. Abb. 4) in der Zusammenschau mit den abgeleiteten Verschlussdruck- und Resistance-Diagrammen eine gute Kontrolle und detaillierten Aufschluß über mögliche störende Einflüsse.

Durch die kontinuierliche Überwachung des Atemzugvolumens konnte ein zwischen Maske und Patient entstehendes Leck sofort erkannt werden. Ein solches Leck hätte z.B. zur Folge gehabt, dass bei der Aufzeichnung der Resistance-Diagramme nicht der gesamte Druckgradient und die vollständige Atemflussänderung erfasst worden wäre, so dass es zu einer Unterschätzung des Atemwegswiderstandes gekommen wäre.

Zur Sedierung der Patienten wurde oral Chloralhydratsirup 10 % in einer Dosierung von 40-100 mg/kgKG verabreicht. In Einzelfällen konnte die Messung postprandial ohne Se-

dierung oder mit deutlich geringerer Dosis vorgenommen werden. Der in der Kliniksa-
potheke eigens zu diesem Zweck hergestellte Sirup ließ sich in der oralen Darreichungs-
form optimal dosieren. Die Vorteile des Chloralhydrats im Vergleich zu anderen Sedativa
liegen in seiner guten Verträglichkeit und dem raschen Abklingen der hypnotischen Wir-
kung. Eine nachhaltige Wirkung auf den Atemantrieb war unter den verwendeten Dosie-
rungen nicht zu beobachten. Trotz des Einsatzes von Chloralhydrat erwachten 12 Kinder
aufgrund der milden Sedierung anhaltend, so dass die Messung abgebrochen wurde. Bei
zwei weiteren Patienten ließ eine unter Messbedingungen einsetzende klinische Ver-
schlechterung keine weiteren Untersuchungen zu. In diesen 14 Fällen musste so auf eine
Auswertung der Untersuchungsprotokolle verzichtet werden. In einigen weiteren Fällen
gelang es, mit geduldigem Abwarten nach einer vorübergehenden Unruhe- oder Wach-
heitsphase ohne den zusätzlichen Einsatz von Sedativa eine erneute Schlafphase zu erzie-
len und mit den Messungen fortzufahren. Daraus resultierte ein beträchtlicher zeitlicher
Aufwand der bodyplethysmographischen Untersuchungen.

Über die bereits genannten Probleme eines möglicherweise auftretenden Lecks hinaus
müssen bei der praktischen Anwendung der Baby-Bodyplethysmographie weitere metho-
dische Probleme berücksichtigt werden [44, 92]:

1. Die ausgeprägte Volumenzunahme eingeatmeter Luft infolge Erwärmung und An-
feuchtung in den Lungen bzw. die Volumenabnahme der Ausatemungsluft infolge der Ab-
kühlung im Bodyplethysmographen. Ein Ausgleich wurde hier über einen 3 Liter fassen-
den Rückatmungsbeutel aus Plastikmaterial erreicht, welcher unter Einsatz wassergetränk-
ter Schwämme und eines Thermostaten die Anpassung der Einatemungsluft an BTPS-
Bedingungen ermöglichte. Durch die Verwendung dieses Beutels sowie auch durch eine
Totraumvergrößerung durch die bei der Messung bei Säuglingen erforderliche Gesichts-
maske und die apparative Vorrichtung zwischen Patient und Messwertaufnehmer ergibt
sich allerdings das Risiko einer zunehmenden Kohlendioxidretention. Diese kann zu einer
Hyperventilation und dadurch zu einer Anhebung der Atemmittellage, und damit des en-
dexspiratorischen Niveaus, führen. Als Folge wird in dieser Situation ein artifiziell herbei-
geführtes hohes TGV gemessen, das den tatsächlich bestehenden Verhältnissen nicht ent-
spricht. Deshalb wurde in regelmäßig durchgeführten Messpausen für eine Durchlüftung
des Rückatmungsbeutels mit einem Fön gesorgt.

2. Als Folge des respiratorischen Quotienten ergibt sich eine Volumenabnahme in der Kammer dadurch, dass der Patient im geschlossenen System mehr Luft einatmet, als er ausatmet. Die hierzu durchgeführten Berechnungen ergaben jedoch nur eine Volumenabnahme von 0,05 %. Diese wird durch eine gegenüber der Körpertemperatur geringfügig erhöhte Temperatur und dadurch bedingte Volumenzunahme im Rückatmungsbeutel ausgeglichen.

3. Durch das Einbringen des Patienten in den Plethysmographen kommt es infolge des plötzlichen Temperaturanstiegs zu einem starken Druckanstieg in der Kammer, der nach etwa 3 Minuten weitgehend ausgeglichen ist. Deshalb wurde die Kammer erst nach dieser Zeit elektrisch verschlossen. Ein durch die anhaltende Wärmeabgabe des Patienten bedingter langsamer Kammerdruckanstieg wurde über eine dosierte Entlüftung durch ein definiertes Leck ausgeglichen (siehe auch Erläuterungen unter 2.3). Zu Beginn jeder Messung wurde im übrigen anhand des Volumen-Kammerdruck-Diagramms überprüft, ob die Äquilibration bezüglich Temperatur und Feuchtigkeit erreicht war (Abb. 6).

Grundsätzlich kann es bei bodyplethysmographischen Messungen im Rahmen von sehr ausgeprägten obstruktiven Ventilationsstörungen zu einer Fehlinterpretation des thorakalen Gasvolumens kommen. Bei der Registrierung des zur Bestimmung des thorakalen Gasvolumens erforderlichen Verschlussdruckdiagramms wird davon ausgegangen, dass es infolge des durch den kurzfristigen gesetzten Verschluss der Atemwege herbeigeführten Hering-Breuer-Reflex (kurze Apnoe mit Muskelrelaxation) zu einem Druckausgleich im respiratorischen System kommt, während dessen Munddruck und Alveolardruck identisch sind. Dies trifft jedoch nicht in allen Situationen zu. Insbesondere bei ausgeprägter Obstruktion bzw. Verteilungsstörung muss davon ausgegangen werden, dass die Druckübertragung von den Alveolen zum Mund verzögert wird. In diesen Fällen ist eine Überschätzung des thorakalen Gasvolumens einzukalkulieren (21).

4.2.2 Bestimmung des Nasenwiderstandes

Da besonders der junge Säugling obligatorisch über die Nase atmet [71], gelingen in diesem Lebensalter Lungenfunktionsmessungen unter Umgehung des Nasenwiderstandes nur in Ausnahmefällen. Daher erfolgen bei Säuglingen, im Gegensatz zu Messungen bei Schulkindern und Erwachsenen, Lungenfunktionssuntersuchungen über eine Gesichtsmaske, d.h. unter Einbeziehung des Nasenwiderstandes. Akute und chronische nasale Obstruktionen, z.B. im Rahmen von Virusinfektionen, aber auch anatomische Besonderheiten, können einen wesentlichen Anteil am gesamten Atemwiderstand haben. Es ist zudem bekannt, dass ein zunehmender Nasenwiderstand mit einer Abnahme des Strömungswiderstandes in den unteren Atemwegen einhergeht und umgekehrt. Hierfür werden Kompensationsmechanismen auf tracheobronchialer und vor allem auf laryngealer Ebene verantwortlich gemacht [13, 41]. Deshalb ist der Anteil des nasalen Strömungswiderstandes am gemessenen Gesamatemwegswiderstand zu berücksichtigen. Aufgrund der genannten Kompensationsmechanismen zwischen oberen und unteren Atemwegen, die im Einzelfalle sehr unterschiedlich ausgeprägt sind, ist es jedoch nicht gerechtfertigt, zur Ermittlung der "Rest"-Resistance den Nasenwiderstand vom Gesamtwiderstand der Atemwege zu subtrahieren.

Zur Bestimmung des nasalen Strömungswiderstandes beim Säugling bieten sich grundsätzlich drei Methoden an:

1. Die posteriore Rhinomanometrie
2. Die bodyplethysmographische Subtraktionsmethode
3. Die anteriore Rhinomanometrie

ad1.:

Die posteriore Rhinomanometrie, bei der die Druckmessung über einen schnullerähnlichen Tubus in der hinteren Mundhöhle durchgeführt wird und die Messung des Atemstroms über eine Gesichtsmaske erfolgt, ist bei Säuglingen prinzipiell möglich, wie Untersuchungen von STOCKS und GODFREY zeigten [90]. Nicht unerhebliche Probleme resultieren jedoch aus der mangelnden Toleranz des pharyngealen Tubus, akzidentellen Verschlüsse des druckübertragenden Systems, Schluck- und Saugreflexe des Säuglings und funktionelle Widerstände des Nasopharynx, die ein korrektes Messergebnis beeinträchtigen [13]. Bei etwa 20 % der untersuchten Probanden schlugen die Messbemühungen gänzlich fehl, so

dass die Autoren selbst die Methode als ungeeignet für eine routinemäßige Verwendung ansahen [91].

ad 2.:

Bei der von POLGAR und KONG beschriebenen bodyplethymographischen Subtraktionsmethode wird in zwei Messgängen zunächst der Atemwegswiderstand bei ausschließlicher Nasenatmung und dann der tracheobronchiale Widerstand bei ausschließlicher Mundatmung bodyplethysmographisch ermittelt [71]. Aus der Differenz der so ermittelten Widerstände ergibt sich der Nasenwiderstand. Dieses Verfahren bedeutet, dass der jeweils andere Atemweg verschlossen sein muss, die provozierte Mundatmung läuft jedoch der physiologischen Nasenatmung des Säuglings zuwider und provoziert verfälschte Ergebnisse, ganz abgesehen von dem Nachteil eines erhöhten Sedierungsbedarfs, den diese Methode mit sich bringt. Aus diesen Gründen erscheint sie bei Säuglingen letztlich nicht praktikabel [43].

ad 3.:

Demgegenüber erscheint die Verwendung der anterioren Rhinomanometrie im Vergleich zur posterioren Rhinomanometrie und zu einem speziellen bodyplethysmographischen Messverfahren vor allem unter praktischen Gesichtspunkten als geeignetste Methode. Sie wird auch bei Schulkindern und Erwachsenen eingesetzt [42, 43]. Sowohl beim bodyplethysmographischen Messverfahren als auch bei der anterioren Rhinomanometrie ist es allerdings nötig, die nasale Resistance über die seitengetrennt gemessenen Widerstände der beiden Nasengänge zu ermitteln. Diese Methode birgt einige Nachteile, so ist z.B. die Umrechnung auf den Gesamtwiderstand nicht unproblematisch. Da das Atemzugvolumen, das durch jeweils einen Nasengang geatmet wird, gleich bleibt, muss der Atemwegsstrom zunehmen. Die Reynold'sche Zahl, die bei einem bestimmten Wert den Umschlag einer laminaren in eine turbulente Strömung markiert, wird unter diesen Bedingungen größer, das verstärkte Auftreten von Turbulenzen wird begünstigt (s. Methodik). Unter diesen Bedingungen besteht keine laminare Beziehung zwischen Druckdifferenz und Atemstrom, sondern die Druckdifferenz nimmt mit dem Quadrat des Atemstroms zu [13]: Es resultieren zu hohe Einzelwiderstände für die beiden Nasengänge, die bei der Berechnung des gesamten Nasenwiderstandes über die Gleichung für parallele Widerstände zu einer leichten Überschätzung der nasalen Resistance führen. Es ist ferner damit zu rechnen, dass bei seitengetrennter Bestimmung der nasalen Widerstände der Patient veranlaßt wird, durch

einen Nasengang zu atmen, der bei der Spontanatmung wegen des hohen Widerstandes nicht benutzt wird.

4.2.3 Applikation und unerwünschte Wirkung von Ipratropiumbromid

Trotz der guten Akzeptanz einer Inhalationsmaske unter den Bedingungen einer Sedierung stellt sich als ein weiteres methodisches Problem in der Diskussion um eine adäquate Inhalationsdosis die Frage nach der Menge an pharmakologisch wirksamer Substanz, die über eine Geräteinhalation überhaupt an den Wirkungsort gelangt. Im Falle des Ipratropiumbromids müssen die muscarinischen Rezeptoren der Bronchialmuskulatur erreicht werden, welche sich vornehmlich im Bereich der größeren Bronchien befinden. Anhand einer inhalationsszinti-graphischen Darstellung aus dem Lungenfunktionslabor der Universitätskinderklinik Gießen konnte gezeigt werden, dass trotz nasaler Applikation über eine handelsübliche oronasale Maske infolge der altersspezifischen Anatomie bei Säuglingen und Kleinkindern eine ausreichende intrathorakale Partikeldeposition erreicht werden kann [46, 47]. Dennoch verbleibt je nach Gerätetyp ein Großteil des Inhalats im Düsenvernebler oder in der dazugehörigen oronasalen Maske. Für den hier verwendeten Düsenvernebler (Pari LL) ermittelten VIKRE-JÖRGENSEN et al. einen Wert von 87 % (100). Bei der ausgestoßenen Menge schlagen sich nochmals bis zu 90 % des im Inhalat befindlichen Pharmakons an den extrathorakalen Schleimhäuten insbesondere des oberen Respirationstraktes nieder und werden nachfolgend verschluckt. Dies geschieht einerseits durch nasale Filtration von Partikeln eines Durchmessers über 20 µm und andererseits durch Impaktion von Partikeln über 10 µm Durchmesser am 90°-Knick des Nasopharynx und von Partikeln über 8 µm Durchmesser an der Carina und in der ersten Bronchialgeneration. Die Deposition der verbleibenden Menge in der Lunge geschieht in erster Linie durch Sedimentation, d.h. durch ein Absinken von lungengängigen Partikeln einer Größe zwischen 0,5 - 5 µm durch die Schwerkraft. Noch kleinere Partikel (< 0,5 µm) können zwar tief in die Lungenperipherie hineingelangen und deponieren durch Diffusion, sie werden jedoch zu 90 % wieder ausgeatmet [25]. Es kommt also darauf an, Aerosole des Durchmessers 0,5 – 5 µm zu erzeugen und in die Lunge zu befördern. Hierin liegt die Bedeutung verschiedener Inhalationssysteme. Die Menge des in der Lunge deponierten Aerosols ist abhängig vom Gerätetyp des Düsenverneblers. Eine höhere Kompressorleistung führt zu einer höheren Fluss-

Rate und damit zu einem größerem Ausstoß an Inhalat aus dem Gerät. Je mehr der inspiratorische Atemstrom des Patienten vom „Output“ des Gerätes überschritten wird, desto mehr Inhalat geht allerdings verloren. Insbesondere wird die Qualität eines Inhalationsgerätes aber durch dessen Fähigkeit, adäquat große Partikel zu produzieren, bestimmt. Die Aerosol-Größe wird durch den Begriff des „Mittleren Massendurchmessers (MMD)“ charakterisiert: Ein MMD von 5 μm besagt, dass 50 % der Partikelmenge einen Durchmesser über 5 μm besitzen und 50 % einen Durchmesser, der kleiner als 5 μm ist. Moderne Düsenvernebler sind in der Lage eine mittlere Partikelgröße von etwa 3–5 μm bereitzustellen. MALLOT et al. untersuchten asymptotische Säuglinge mit cystischer Fibrose und fanden in Abhängigkeit von Verneblerauswurf, Lösungsmenge und MMD des mit Tc99mDTPA radioaktiv markierten Aerosols einen Anteil der intrapulmonal deponierten Fraktion zwischen 0,97 % und 2,0 % [54]. Bemerkenswert war die im direkten Vergleich gesehene bessere Deposition (2,0 % versus 0,97 %) eines Inhalats, welches einen niedrigeren MMD (3,6 μm versus 7,7 μm) aufwies und mit einer höheren Verneblerleistung (Flow 8 l/min versus 5,5 l/min) appliziert wurde. Nach Untersuchungen von CHUA et al. und VIKRE-JÖRGENSEN et al. spielt dabei die Verneblerleistung (flussbedingte Auswurfleistung) allerdings gegenüber dem erzeugten MMD eine untergeordnetere Rolle, da Kinder unter einem Lebensjahr in der Regel weniger inspiratorischen Fluss aufbringen als der Vernebler, so dass der verfügbare Verneblerausstoß bei zudem geringem Atemminutenvolumen in diesem Alter gar nicht in der adäquaten Geschwindigkeit und Menge inhaliert und damit verwertet werden kann [9, 100].

MALLOTS Ergebnisse stimmen recht gut mit den Ergebnissen einiger andere Autoren überein. CHUA et al. ermittelte bei gleicher Methodik (Inhalation über eine oronasale Maske bei sedierten asymptotischen Säuglingen mit cystischer Fibrose) eine mittlere Lungendepositionsrate von 1,3 % [9]. Verwendet wurde ein Düsenvernebler mit einem Flow von 9 l/min, der in der Lage war einen MMD von 3,0 μm zu erzeugen. FOK et al. ermittelten einen Wert von 1,6 % bei nicht beatmeten Säuglingen mit bronchopulmonaler Dysplasie [14]. SALMON und SILVERMAN untersuchten die pulmonale Absorptionsrate inhalierter Cromoglicinsäure als Maß für die Lungendeposition [77]. Da Cromoglicinsäure fast vollständig pulmonal absorbiert und unmetabolisiert zu 43 % renal eliminiert wird wurde die Konzentration des ausgeschiedenen Pharmakons im Urin gemessen. Diese, in ihrer Methodik allerdings problematische Untersuchung ergab eine noch geringere Rate nicht pulmonal deponierten Aerosols von lediglich 1 %. Allerdings lag mit 4,5 μm eine

höhere mittlere Partikelgröße des Inhalats als in den Untersuchungen der anderen Autoren vor.

Für die gegenüber Schulkindern und Erwachsenen deutlich niedrigeren Lungendepositionsraten von Säuglingen und Kleinkindern gibt es verschiedene Erklärungen. Wie schon erwähnt, führen ein niedrigeres Atemminutenvolumen und ein niedrigerer inspiratorischer Fluss dazu, dass rein quantitativ weniger Aerosol inhaliert wird. Anatomische Besonderheiten des oberen Respirationstraktes und die obligate Nasenatmung bei Säuglingen bewirken, dass in diesem Bereich eine ausgeprägtere Filterfunktion für Aerosole gleicher Größe besteht als bei älteren Kindern oder Erwachsenen. Dies führt zu einer signifikant höheren Aerosolrate, welche im Mund und im Nasopharynx deponiert wird. Die bei Säuglingen und Kleinkindern notwendige oronasalen Maske trägt weiterhin zu einer Vergrößerung der Totraumventilation und zu einem zusätzlichen Niederschlag von Inhalat an der Maske bei. Nach Untersuchungen von Chua et al. an Schulkindern führt dies zusätzlich zu einer Reduktion der lungendeponierten Fraktion um ca. 50 % [9].

In der vorliegenden Untersuchung wurde ein Pari "PARI THERM" mit "PARI - LL" - Vernebler und "PARI - MASTER" - Kompressor der Firma PARI verwendet, der bei einem Fluss von 3,5 l/min Partikel mit einem MMD von $3,9 \pm 2,1 \mu\text{m}$ erzeugt. Er ist damit hinsichtlich seiner Leistungsdaten mit den in den obengenannten Studien verwendeten Geräten vergleichbar, so dass bei Probanden ohne akute Bronchusobstruktion mit einer pulmonalen Deposition von 1 – 2 % der Nominaldosis gerechnet werden kann. Die vorliegende Untersuchung wurde jedoch an symptomatisch atemwegsobstruktiven Patienten durchgeführt. Die unter diesen Bedingungen nochmals niedrigere pulmonale Depositionsrate könnte als Erklärung für den begrenzten therapeutischen Effekt der Inhalationstherapie mit bronchodilatativer Substanzen im frühen Kindesalter dienen. Dagegen spricht der mit Theophyllin erzielt bronchodilatatorische Effekt gleicher Größenordnung. Grundsätzlich muss davon ausgegangen werden, dass die Verwendung unterschiedlicher Inhalationssysteme und die dadurch bedingte unterschiedlichen Lungendepositionsraten wesentlich zu den unterschiedlichen Studienergebnissen der verschiedenen Autoren zu dieser Frage beitragen. Im klinischen Alltag tolerieren unsedierte Kinder meist nicht den direkten Kontakt einer Inhalationsmaske mit dem Gesicht, so dass eine große Menge des Inhalates in der Umgebungsluft verloren geht. Zusammenfassend bedeutet dies letztlich, dass für den inhalativen Einsatz im frühen Kindesalter eine nicht zu geringe Dosis bronchodilatativer Substanz gewählt werden sollte, wenn auch wenige Mikrogramm ausreichen, eine optimale Bronchospasmyse zu bewirken. Die Gefahr einer Überdosierung ist speziell bei

Bronchospasmolyse zu bewirken. Die Gefahr einer Überdosierung ist speziell bei Verwendung von Ipratropiumbromid äußerst gering. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, muss aufgrund der geringgradigen pulmonalen und gastrointestinalen Absorptionsquote nicht mit nennenswerten Nebeneffekten gerechnet werden. Diese Aussage gilt bis hin zu einer Dosis, welche um das 20 -fache höher liegt als jene, welche für einen maximalen bronchodilatatorischen Effekt erforderlich ist [12, 27]. Der Anteil, welcher resorbiert wird, gelangt zum größten Teil rasch und unmetabolisiert zurück in das Gastrointestinalum, ein geringerer Teil auch in den Urin, und wird nachfolgend ausgeschieden [27, 55].

4.2.4 Applikation und Nebenwirkungen von Theophyllin

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, kann der Theophyllinabbau nicht nur altersabhängig, sondern auch interindividuell deutlich schwanken. Daneben können verschiedene Erkrankungen zu einer verminderten Theophyllinclearance führen. Hierzu sind eine dekompensierte Herzinsuffizienz, ein Cor pulmonale, außerdem Erkrankungen, die eine hepatische Dysfunktion beinhalten, sowie auch manche akute Virusinfektionen zu zählen [61, 106].

In der praktischen Anwendung von Theophyllin sollte ein besonderes Augenmerk auf mögliche Interaktionen mit anderen Pharmaka gelegt werden. Die häufig in der Pädiatrie bei Infektionen der Atemwege verwendeten Makrolid-Antibiotika (z.B. Erythromycin) verursachen einen verzögerten Abbau des Theophyllins und damit eine Erhöhung des Plasmaspiegels. Hingegen bewirken im Rahmen einer antikonvulsiven Therapie in der Pädiatrie eingeetzte Pharmaka wie Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital via Enzyminduktion einen beschleunigten Abbau des Theophyllins und somit eine verminderte Bioverfügbarkeit [106].

Im Falle einer Überdosierung von Theophyllinpräparaten muss mit nicht unbeträchtlichen unerwünschten Wirkungen gerechnet werden. Von daher sollte jede Applikation gerade im Säuglingsalter mittels Serumspiegelkontrollen individualisiert werden. Die Anwendung wird demzufolge fast ausschließlich dem stationärem Bereich vorbehalten bleiben oder eine enge Anbindung an den ambulant betreuenden Arzt erfordern.

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Bestimmung des Theophyllinspiegels eine kapilläre Blutprobe gewonnen, eine Technik welche gegenüber der venösen Abnahme für die Pati-

enten weniger invasiv und belastend ist. Wie üblich wurde diese Probe bei den kleinen Patienten in erster Linie aus der Ferse entnommen. Dabei wurde darauf geachtet, dass stärkere Manipulationen in der Umgebung der Inzision vermieden wurden, welche im Einzelfalle zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen kann. Die Analyse der Theophyllinkonzentration erfolgte mit Hilfe eines Hochleistungsflüssigkeitschromatographen-Assays. Die genaue diesbezügliche Methodik wurde unter 2.3.4 beschrieben. In einer Untersuchung von LINDEMANN et al. an 25 Kindern mit Asthma bronchiale konnte eine ausgesprochen gute Korrelation ($r = 0,98$) der so ermittelten Werte mit denen aus venösem Blut nachgewiesen werden [45].

4.3 Interpretation der Ergebnisse

4.3.1 Atem- und Herzfrequenz

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich kein relevanter Anstieg der Herzfrequenz als unerwünschte Wirkung nach Theophyllin. Allerdings bewirkte Theophyllin im Gegensatz zu Ipratropiumbromid und physiologischer Kochsalzlösung eine leicht beschleunigte Atemtätigkeit. Dies erklärt sich durch die bekannte Stimulation des zentralen Atemantriebs [70]. Die mäßige Erhöhung der Atemfrequenz beeinträchtigte nicht den bronchodilatativen Therapieeffekt, und wirkte sich allenfalls in geringfügigem Maße auf den Nasenwiderstand aus (s.u.). Unter Therapie mit Ipratropiumbromid und physiologischer Kochsalzlösung fanden sich keine wesentlichen Veränderungen der Herz- und Atemfrequenz.

4.3.2 Nasenwiderstand

Unter Verwendung der anterioren Rhinomanometrie ergaben Untersuchungen von VOLKHEIMER und LINDEMANN im Lungenfunktionslabor der Universitätskinderklinik Gießen einen prozentuale Anteil des Nasenwiderstandes bei atemwegsgesunden Säuglingen und Kleinkindern von im Mittel 25,6 % bzw. 35,0 %, je nach dem ob eine Auswertung als definierte Resistance (bei einer Begrenzung des Flows auf 0,05 l/s in- und expiratorisch) oder als totale Resistance (bei der Messung über den gesamten Atemzyklus) vor-

genommen wurde. Damit lag der Nasenwiderstand relativ niedrig im Vergleich zu dem für Erwachsene ermittelten Anteil von 50-63 % [42, 43]. Von der funktionellen Betrachtungsweise her ist der relativ niedrige Nasenwiderstand bei Säuglingen sinnvoll: Infolge des noch hochsitzenden Larynx können sie während des Saugens bei der Nahrungsaufnahme, welche eine erhebliche körperliche Belastung darstellt, durch die Nase atmen. Die dabei erhöhte Atemarbeit wird durch einen niedrigeren nasalen Widerstand erleichtert.

In der vorliegenden Untersuchung an Patienten mit obstruktiver Bronchitis lag der prozentuale Anteil des Nasenwiderstandes am Gesamt-Atemwegswiderstand, gemessen als totale Resistance, lediglich bei 5,5 %. Als Erklärung bietet sich folgende Überlegung an: Es ist denkbar, dass der durch die obstruktive Ventilationsstörung bedingte höhere Widerstand der unteren Atemwege über die oben genannten Kompensationsmechanismen der oberen Atemwege eine deutliche Verringerung des Nasenwiderstandes ermöglichte. Dies scheint auch deshalb plausibel, da umgekehrt nach erfolgter Bronchospasmolyse in den Medikamentengruppen die verbesserte Atemwegsleitfähigkeit mit einem Anstieg des nasalen Strömungswiderstandes zwischen 8,4% (Ipratropiumbromid 100 µg) und 21,2 % (Theophyllin) einherging.

In früheren bodyplethysmographischen Untersuchungen bei Säuglingen und Kleinkindern konnte LINDEMANN solche Ausgleichsmechanismen nachweisen [43]. Es zeigte sich, dass bei niedriger Atemwegsleitfähigkeit im Mittel eine deutlich niedrigerer prozentualer Nasenwiderstand resultierte als bei Probanden mit besserer Leitfähigkeit der Atemwege. Patienten mit einer spezifischen Conductance über $0,1 \text{ hPa}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ wiesen im Mittel einen Nasenwiderstandsanteil von 25,6 % am Gesamtatemwegswiderstand auf, bei Patienten mit einer spezifischen Conductance unter $0,1 \text{ hPa}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ betrug dieser Wert 15,2 %.

Die in der vorliegenden Arbeit gemessenen Werte liegen jedoch weit unter diesem Bereich; absolut gesehen stieg der prozentuale Anteil des Nasenwiderstandes am Gesamtatemwegswiderstand in den Medikamentengruppen nur von 4,6 % auf 5,6 %, also minimal. Der niedrige Nasenwiderstand und die geringe Änderung nach Bronchospasmolyse dürfte darauf zurückzuführen sein, dass fast alle Patienten mit obstruktiver Bronchitis im Rahmen der Therapie dekongestive Nasentropfen erhielten.

Auffällig ist, dass nach Theophyllinapplikation im Vergleich zur inhalativen Anwendung von Ipratropiumbromid ein deutlicherer Anstieg des Nasenwiderstandes zu beobachten ist. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, dass durch die Relaxation der glatten Muskulatur

der periphere Strömungswiderstand in den meisten Blutgefäßen sinkt [70]. Dieser Vorgang geht mit einer Hyperämisierung der nasalen Mukosa einher.

Eine andere Erklärung könnte die nach Theophyllin signifikant erhöhte Atemfrequenz sein. Wie bereits oben im Zusammenhang mit der Methodik der anterioren Rhinomanometrie erwähnt, wiesen ENZMANN und VOELCKER in ihrer Arbeit zu regulativen Widerständen bei der Mundatmung darauf hin, dass aufgrund der im Bereich der Nase bestehenden turbulenten Strömungsverhältnisse mit quadratischer Abhängigkeit zwischen Druck und Volumenfluss ein ansteigender Flow mit einem überproportionalen Anstieg des oberen Atemwegswiderstandes verbunden ist [55].

Im Falle des Ipratropiumbromids könnte der mäßige Anstieg des Nasenwiderstandes durch eine leichte Austrocknung der Nasenschleimhaut bedingt sein, ein seit längerem bekannter Nebeneffekt bei der Anwendung von Atropinabkömmlingen [74]. Auffällig ist die ebenfalls auftretende Nasenwiderstandserhöhung nach Kochsalzinhalation. Möglicherweise löste die Applikation vorgewärmten Inhalats per se eine leichte Hyperämisierung der Nasenschleimhäute aus.

Insgesamt hatte das Verhalten des Nasenwiderstandes jedoch keinen erkennbaren Einfluss auf das Therapieergebnis.

4.3.3 Atemwegswiderstand, thorakales Gasvolumen und Atemwegsleitfähigkeit

Es ist bekannt, dass sowohl Säuglinge und Kleinkinder als auch Schulkinder selbst bei scheinbar ruhiger Atmung, d.h. auch unter den Bedingungen einer milden Sedierung häufig deutliche Wechsel der Atemtiefe aufweisen [101]. Bei obstruktiven Atemwegserkrankungen kommt dem Grad der Atemtiefe, dem Atemniveau und der hieraus abgeleiteten richtigen Einschätzung der Lungenfunktion eine besondere Bedeutung zu.

Gerade bei der im frühen Kindesalter noch unzureichend ausgebildeten Kollateralbelüftung der Alveolen führt die teils partielle, teils totale Obstruktion der kleinen Bronchien und Bronchiolen durch die oben erwähnten Pathomechanismen leicht zu passageren Überblähungen und Atelektasen der Lunge [80]. Daraus resultieren Verschiebungen hinsichtlich des Füllungsvolumens und damit des Dehnungszustandes der Lunge, so dass lediglich die Zusammenschau von thorakalem Gasvolumen (TGV) und Atemwegswiderstand (R_{aw}) sowie deren Produkt spezifischer Atemwegswiderstand (sR_{aw}) bzw. dessen Kehrwert der

spezifischen Atemwegsleitfähigkeit (sGaw) die Möglichkeit der adäquaten Beurteilung des Ausmaßes einer Obstruktion der Atemwege bietet (vgl. auch 2.7 und Abb. 8, S. 29). Durch diese Parameter lassen sich Veränderungen der gemessenen Resistance erfassen, die ausschließlich durch physiologische Variationen des Füllungsvolumens der Lunge und somit durch das Niveau der Atemtiefe bedingt sind.

In der vorliegenden Untersuchung wurde aus diesen Gründen das Verhalten aller drei Parameter unter der Therapie mit Theophyllin und Ipratropiumbromid genau beobachtet. Bemerkenswerterweise veränderten sich die Parameter totale Resistance und thorakales Gasvolumen uneinheitlich. So zeigte sich der Atemwegswiderstand nach Therapie mit 250 µg Ipratropiumbromid nicht verringert, im Gegensatz zu den mit 100 µg Ipratropiumbromid und den mit Theophyllin behandelten Patienten, bei denen ein deutlicher Abfall des Atemwegswiderstandes zu verzeichnen war. Gegenläufig hierzu veränderte sich das thorakale Gasvolumen unter Therapie; nach Theophyllin und 100 µg Ipratropiumbromid blieb es auf etwa gleichem Niveau, nach 250 µg Ipratropiumbromid verminderte es sich dagegen deutlich um -12,6 %.

Erklärbar wird dieses Phänomen, wenn man sich die in den einzelnen Gruppen vor Therapiebeginn gemessenen Werte vor Augen führt. So fiel z.B. trotz Randomisierung bei den mit Ipratropiumbromid behandelten Patienten in der Dosisgruppe 100 µg ein gegenüber der Dosisgruppe 250 µg höherer Atemwegswiderstand auf, der mit durchschnittlich 56,2 hPa·s im pathologischen Bereich lag; demgegenüber war in der Dosisgruppe 250 µg mit 40,0 hPa·s lediglich ein im oberen Normbereich liegender Wert zu messen (Norm: 17,3 – 47,9 hPa · s). Umgekehrt lag das thorakale Gasvolumen in der Dosisgruppe 250 µg mit im Mittel 44,0 ml/kg im pathologischen Bereich, während es in der mit 100 µg behandelten Gruppe mit 39,8 ml/kg noch im oberen Normbereich anzusiedeln war (Norm: 20 – 40 ml/kg).

Durch die erwähnte Abhängigkeit des Atemwegswiderstandes vom Füllungsvolumen der Lunge, resultierte in der Dosisgruppe 250 µg Ipratropiumbromid bei erhöhtem thorakalem Gasvolumen ein weiter gestelltes Bronchialsystem und demzufolge ein relativ niedriger Wert für den Atemwegswiderstand (vergleiche Methodik, Abb. 8, S. 29). Umgekehrt bedingte das geringere Füllungsvolumen der Lunge, also das niedrigere thorakale Gasvolumen, bei den mit 100 µg Ipratropiumbromid behandelten Patienten durch ein relativ enger gestelltes Bronchialsystem einen erhöhten Atemwiderstand. Von entscheidender Bedeutung für die adäquate Beurteilung von obstruktiven Ventilationsstörungen ist es deshalb,

dass diese beiden Parameter im Zusammenhang betrachtet werden, d. h. dass ihr Produkt, der spezifische Atemwegswiderstandes ($sRaw$) bzw. dessen Kehrwert die spezifische Atemwegsleitfähigkeit ($sGaw$) berücksichtigt werden müssen. In dem vorliegenden Fall ergibt sich dadurch in beiden Ipratropiumbromid-Dosisgruppen ein mittlerer Wert für die spezifische Atemwegsleitfähigkeit, der unterhalb des Normalbereichs anzusiedeln ist ($0,11 \text{ hPa}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ bzw. $0,09 \text{ hPa}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$; Norm $0,113\text{-}0,14 \text{ hPa}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$).

Betrachtet man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, so kann sich z. B. bei den mit $250 \mu\text{g}$ Ipratropiumbromid behandelten Patienten prinzipiell sowohl der Atemwegswiderstand als auch das thorakale Gasvolumen verbessern. Das durch die Behandlung erzielte Absinken des vor Therapiebeginn erhöhten thorakalen Gasvolumens geht zwangsläufig mit einem geringeren Bronchialquerschnitt einher und kaschiert somit die reale Verbesserung der bronchialen Situation. Bei alleiniger Betrachtung des Atemwegswiderstandes unter Therapie wäre kein therapeutischer Effekt nach Ipratropiumbromid aufgefallen. Das Produkt aus beiden Messwerten im Kehrwert, die spezifische Atemwegsleitfähigkeit zeigt jedoch eine Verbesserung dieses Wertes um 26 %.

Die mit $100 \mu\text{g}$ Ipratropiumbromid behandelten Patienten wiesen vor Therapiebeginn einen im Mittel höheren Atemwegswiderstand bei noch gerade normwertigem thorakalen Gasvolumen auf. Unter Therapie kam es zu keiner nennenswerten Abnahme des ohnehin nur mäßig erhöhten thorakalen Gasvolumens, ein negativer Einfluss auf den Bronchialquerschnitt blieb somit aus, die Verringerung des vor Therapiebeginn deutlich erhöhten Atemwegswiderstandes von $56,2 \text{ hPa} \cdot \text{s}$ auf $48,4 \text{ hPa} \cdot \text{s}$ ließ sich auf diese Weise gut dokumentieren.

Beobachtet man zusammenfassend das Verhalten der vor Therapie verschiedenen Atemwegsparameter unter der Therapie, so stellt man fest, dass die verbesserte Atemwegsleitfähigkeit in den Dosisgruppen $100 \mu\text{g}$ Ipratropiumbromid und Theophyllin vor allem durch eine Verringerung des Atemwegswiderstandes erreicht wurde, in der Dosisgruppe $250 \mu\text{g}$ dominierte die Verringerung des thorakalen Gasvolumens. Hierbei mag auch der bei höherer Dosierung größere bronchodilatatorische Effekt in den peripheren Bronchien eine Rolle gespielt haben.

In einer Studie von HODGES et al. an 29 Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 0 bis 32 Monaten fiel auf, dass sich das vor Therapiebeginn bei fast allen Patienten erhöhte thorakale Gasvolumen lediglich bei einem Patienten im Sinne einer Abnahme nach Therapie verbesserte [36]. Eine Verbesserung der spezifischen Atemwegsleitfähigkeit durch $250 \mu\text{g}$

Ipratropiumbromid wurde in erster Linie durch einen Abfall des Atemwegswiderstandes erreicht, das thorakale Gasvolumen reagierte dabei unempfindlich, so dass die Autoren auf eine Verminderung der bronchodilatatorischen Potenz von Ipratropiumbromid in den die Überblähung verursachenden kleineren Atemwegen schlossen. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung unter Therapie mit 250 µg Ipratropiumbromid zeigen jedoch das Gegenteil. Hier fand sich eine deutliche Verminderung des thorakalen Gasvolumens, hingegen weniger eine Verminderung des Atemwegswiderstandes, welcher vor Therapiebeginn noch fast im Normbereich lag. Von daher lag eine peripher betonte obstruktive Ventilationsstörung vor, die allerdings unter Therapie reagierte. Insofern ist die von HODGES et al. aufgestellte These einer fehlenden Wirksamkeit von Ipratropiumbromid im Bereich peripherer Atemwege in Frage zu stellen. Unter Umständen sind die in HODGES Patientenkollektiv durchgängig erhöhten Werte für das thorakale Gasvolumen durch methodische Fehlerquellen zu erklären (s. unter 4.2).

PRENDIVILLE et al. zogen ebenfalls die Wirksamkeit von Ipratropiumbromid in den peripheren Atemwegen in Zweifel, wenngleich sie – wie HODGES et al. – den „Gesamtnutzen“ einer Therapie mit Ipratropiumbromid belegten [73]. Nach Inhalation von 250 µg Ipratropiumbromid zeigte sich eine signifikante Reduktion des spezifischen Atemwegswiderstandes, welche vorwiegend auf eine Wirkung an den größeren, zentralen Atemwegen zurückgeführt wurde. Der maximale expiratorische Flow im Bereich der funktionellen Residualkapazität (\dot{V}_{\max} FRC) zeigte sich nicht signifikant verbessert. Von daher schlossen die Autoren auf eine nur unwesentliche Besserung der Obstruktion in den peripheren Atemwegen, welche sie, wie auch HODGES et al., auf die u.a. von NADEL und BARNES beschriebene geringere Dichte an muskarinergen Rezeptoren in diesem anatomischen Bereich zurückführten [2, 64]. Dies würde im übrigen auch die widersprüchlichen Erfahrungen zu einer Therapie mit Ipratropiumbromid erklären, je nachdem ob eine Studie am Krankheitsbild einer Bronchiolitis (HENRY und SCHUH, siehe weiter unten) mit der hier typischen Obstruktion kleinerer Atemwege oder am Krankheitsbild einer obstruktiven Bronchitis, wie bei HODGES und in dieser Studie beschrieben, durchgeführt wurde.

Grundsätzlich ist diesen Überlegungen entgegenzuhalten, dass hinsichtlich einer adäquaten Beurteilung der peripheren Atemwege der Lungenfunktion Grenzen gesetzt sind. Im Rahmen der dynamischen Spirometrie schreibt man vor allem den forcierten Atemmanövern bei niedrigem Lungenvolumen eine Bedeutung zu. Dabei wird, wie in der Untersuchung von Prendiville beschrieben, beim sedierten Säugling eine forcierte Expiration durch das

rasche Aufblasen einer den Thorax komprimierenden Weste am Ende der normalen Ruheausatmung - also im Bereich der funktionellen Residualkapazität herbeigeführt. \dot{V}_{\max} FRC ist dabei der am häufigsten verwendete Messparameter. Allerdings spielt der Atemstrom im bronchiolären Bereich nur eine geringe Rolle, da der Anteil der peripheren Atemwege am gesamten Atemwiderstand durch die Vielzahl parallel geschalteten Bronchien eher gering ist. Weiterhin ist die relativ große Streubreite des endexpiratorischen Atemniveaus, auf dem \dot{V}_{\max} FRC gemessen werden soll, von Nachteil. Es stimmt nicht in jedem Fall mit dem Niveau der funktionellen Residualkapazität überein. Dadurch erscheinen die gemessenen Werte sehr variabel, bis hin zu Überlappungen von Messwerten gesunder und kranker Säuglinge (19). Artificielle Veränderungen können darüberhinaus vor allem durch Glottisverschluß, ungleichmäßige Atmung und der Druckentwicklung in der Weste entgegengerichtete inspiratorische Atemanstrengungen entstehen. Von daher sind bei fraglicher Validität dieser Messwerte der Beurteilung der peripheren Atemwege Grenzen gesetzt.

4.3.4 Spezifische totale und spezifische definierte Conductance

Wie in der Methodik unter 2.3.5 beschrieben wurden die Resistance-Diagramme auf zwei Arten ausgewertet, nämlich als totale Resistance, d. h. unter Einbeziehung des im Rahmen eines Atemzyklus gemessenen maximalen in- und expiratorischen Kammerdrucks, und andererseits als definierte Resistance, die sich aus der Steigung einer Geraden zwischen dem in- und expiratorischen Atemstrom von jeweils 0,05 l/s ergab (s. Abb. 7). Im Produkt des jeweiligen Wertes mit dem thorakalen Gasvolumen ergab sich entweder eine spezifische totale Resistance oder eine spezifische definierte Resistance, im Kehrwert dann die jeweilige Conductance.

Die Auswertung der Resistance-Schleifen, bezogen auf einen definierten Flow, hat den Vorteil, dass die Bereiche des Druck-Strömungs-Diagramms, die vom Einfluss turbulenter Strömung bestimmt werden, bei der Berechnung der Resistance weitgehend ausgeschaltet werden. In dem definierten Flow-Bereich ist die Beziehung zwischen Flow und Druck noch weitgehend linear. Allerdings verliert man durch eine definierte Auswertung wichtige Informationen, da Atemarbeit nicht nur in einem begrenzten Strömungs-Bereich geleistet wird, in dem sich Flow und Druck weitgehend linear verhalten, sondern auch - in noch

größerem Umfang - in dem Bereich, in dem der Kammerdruck im Quadrat zum Atemstrom ansteigt. Insofern wird man dem tatsächlich vom Patienten zu überwindenden Atemwegswiderstand eher gerecht, wenn man die totale Resistance nach ULMER und REIF bestimmt, bei der die Punkte maximalen in- und expiratorischen Druckes miteinander verbunden werden [43, 98]. Wichtig bleibt in jedem Falle auch die qualitative, d. h. optische Auswertung der abgeleiteten Resistance-Diagramme. Je nach Winkel mit der Abszisse und Deformierung des in- und expiratorischen Teils der Diagramme lassen sich bereits anhand der Konfiguration Aussagen über Art, Ausmaß und Lokalisation einer Atemwegsobstruktion treffen. Weiterhin kann die Formanalyse Aufschluss über mögliche Artefakte oder methodische Fehler bei der Ableitung der Diagramme Aufschluß geben. Hierauf wurde bereits im Rahmen der Diskussion methodischer Probleme bei der Säuglings-Bodyplethysmographie hingewiesen.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich in allen Medikamentengruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe ein statistisch hochsignifikanter Anstieg der spezifischen Atemwegsleitfähigkeit (spezifische Conductance), gleichgültig ob sie als totaler oder definierter Messwert in die Berechnungen einging.

Nach Untersuchungen im Lungenfunktionslabor der Universitätskinderklinik Gießen zur intraindividuellen Variabilität der Atemwegsleitfähigkeit beträgt diese im Mittel 15,9 % bei einer Streubreite von 10,1 bis 28,7 % [44]. Daraus abgeleitet wurde bereits in vorangegangenen Studien der Arbeitsgruppe ein sicherer bronchospasmolytischer Effekt als ein Anstieg der Atemwegsleitfähigkeit um mindestens 40 % definiert. Bei älteren Kindern wird eine Änderung der sGaw von + 40% bis + 65% als kennzeichnend für einen Bronchospasmolyseeffekt angesehen [51]. Nach diesem Kriterium fanden sich in der vorliegenden Untersuchung nach Inhalation von physiologischer Kochsalzlösung 2 "Responder", nach Inhalation von 100 µg Ipratropiumbromidlösung 4 "Responder", nach 250 µg Ipratropiumbromidlösung ebenfalls 4 "Responder" und nach oraler Theophyllinapplikation 8 "Responder".

HODGES et al. untersuchten 29 Säuglinge und Kleinkinder im Alter von 0 bis 32 Monaten [36]. Mit einer der vorliegenden Arbeit vergleichbaren Methodik (Bodyplethysmographie) fand sich 20 Minuten nach Inhalation von 250 µg Ipratropiumbromid bei 5 von 29 Patienten (17 %) ein signifikanter Anstieg der spezifischen Atemwegsleitfähigkeit (sGawt), legt man als signifikantes Niveau – wie in der vorliegenden Arbeit – einen Anstieg dieses Messparameters von über 40 % zugrunde.

Damit sind diese Ergebnisse mit den hier vorliegenden vergleichbar, bei denen 4 von 20 Kindern (20 %) als „Responder“ bezeichnet werden konnten.

MALLOT et al. untersuchten 28 akut erkrankte Säuglinge (mittleres Alter 10 Monate) und fanden nach wiederholter Inhalation von Ipratropiumbromid eine signifikante Verbesserung eines klinischen Symptomscores, welcher nach Inhalation von Placebo nicht zu verzeichnen war [53].

Eine weitere Untersuchung von HENRY et al. fand nach Auswertung eines Symptomscores bei erkrankten Kindern unter 2 Jahren einen tendenziellen therapeutischen Vorteil von Ipratropiumbromid und Cromoglycinsäure gegenüber physiologische Kochsalzlösung, der jedoch nicht ganz Signifikanzniveau erreichte [35].

Zur Frage der Altersabhängigkeit einer bronchospasmolytischen Antwort äußerten sich HODGES et al. dahingehend, dass eine Effektivität der inhalativen Therapie mit Ipratropiumbromid erst ab einem Lebensalter von 5 Monaten zu erwarten sei. Dies führten sie darauf zurück, dass sich in ihrer Studie lediglich ein Kind im Lebensalter unter 5 Monaten befand; bei diesem war keine Verbesserung der Atemwegsleitfähigkeit zu beobachten. Bei dem vergleichsweise jüngeren Patientenkollektiv in der vorliegenden Arbeit (8,5 Monate versus 13 Monate bei HODGES) hatten jedoch 14 der 40 mit Ipratropiumbromid behandelten Kindern ein Lebensalter von 5 oder weniger Monaten. Von den insgesamt 8 Therapierespondern unter Ipratropiumbromidtherapie befanden sich 5 in diesem frühem Lebensalter. Eine Zahl, die deutlich auf eine Therapieeffizienz auch in diesem Alter hinweist, wenngleich die geringe Fallzahl für eine statistische Prüfung nicht ausreichend war.

Diese Ergebnisse decken sich auch mit Beobachtungen von MONTGOMERY et al. und GOLDSTEIN et al., die bei gesunden Säuglingen mit zunehmenden Alter innerhalb des ersten Lebensjahres eine Abnahme der bronchialen Hyperreaktivität nach Methacholin bzw. eine Abnahme der bronchodilatativen Antwort nach Albuterol-Inhalation beobachteten [22, 62]. Sie führten dies auf einen höheren Atemwegstonus bei jüngeren Säuglingen zurück, der mit zunehmendem Alter kontinuierlich abnimmt. Dies wäre auch ein Erklärungsmodell für die Tatsache, dass obstruktive Atemepisoden bei Säuglingen und Kleinkindern innerhalb der ersten 2-3 Lebensjahre kontinuierlich abnehmen.

4.3.5 Ipratropiumbromid – Dosisfindung und Wirkungseintritt

Zur Frage der Dosisfindung lagen bislang keine Untersuchungen bezüglich der inhalativen Anwendung bei Säuglingen vor. Die in bisher veröffentlichten Studien verwendete Einzeldosis von 250 µg erscheint im Vergleich zu der bei erwachsenen Patienten im Sinne einer optimalen Atemwegserweiterung verwendeten Dosis von 40 µg recht hoch [83]. Allerdings ist bei der Inhalation mittels Düsenvernebler ein Medikamentenverlust von über 95 % in Rechnung zu stellen (s.o.), die Dosis von 40 µg bezieht sich auf die von Erwachsenen durchgeführte Inhalation per Dosieraerosol, bei der deutlich weniger Wirkstoff verloren geht. Je nach angewandeter Technik beträgt der Verlust hier zwischen 70 und 90 % (59, 67)

WILSON et al. zeigten in einer Untersuchung an 11 Schulkindern eine Protektion gegenüber einem durch isokapnische Hyperventilation ausgelöstem Bronchospasmus [104]. Das Medikament wurde über eine Dosieraerosol appliziert. Bei 6 Kindern war die Protektion bereits bei einer Dosis von 40 µg vollständig, bei weiteren 4 Kindern wurde sie nach einer Dosis von 200 µg erreicht.

BONER et al. kamen bei einer Untersuchung von 12 Schulkindern zu ähnlichen Ergebnissen [5]. Ipratropiumbromid, appliziert via Düsenvernebler, schützte via Verneblerapplikation ab einer Dosis von 125 µg wirksam sowohl vor einer durch körperliche Anstrengung als auch vor einer durch Methacholin ausgelösten Bronchokonstriktion. Höhere Dosen von bis zu 750 µg brachten keine signifikant bessere bronchiale Protektion.

In einer Studie von DAVIS et al. an 17 Schulkindern mit stabilem Asthma bronchiale wurde die Änderung des Parameters FEV_1 nach Inhalation verschiedener Ipratropiumbromid-Dosen via Vernebler untersucht [10]. Appliziert wurden 7,5 µg, 25 µg, 75 µg und 250 µg. 75 µg Ipratropiumbromid bewirkten gegenüber einer niedrigeren Dosierung von 25 µg eine dreifach stärkere Bronchialerweiterung. Die höhere Dosis von 250 µg brachte jedoch keinen zusätzlichen Effekt.

Ein ähnliches Ergebnis lieferte eine Untersuchung von GOMM et al. an erwachsenen Patienten, bei denen eine Dosis von 78 µg Ipratropiumbromid hinsichtlich des Parameters FEV_1 und eine Dosis von 54 µg in Bezug auf den Parameter $sGaw$ ein optimales Therapieergebnis ergaben [23]. Es wurde auch hier ein Düsenvernebler, interessanterweise unter Verwendung einer Maske statt eines Mundstückes verwendet. Dadurch sind die Ergebnisse mit der vorliegenden besser vergleichbar.

Die Ergebnisse der verschiedenen hier genannten Autoren decken sich recht gut mit den in dieser Studie gefundene Ergebnissen zur Dosisfindung bei Säuglingen und Kleinkindern. Nach Inhalation von 100 µg Ipratropiumbromidlösung unterschied sich die Besserung der Atemwegsleitfähigkeit ($sGaw_t$) mit 21,9 % nur tendenziell, aber nicht statistisch signifikant mit derjenigen nach 250 µg Ipratropiumbromid (26,3 %). Die "Responderrate" nach den zu Beginn der Diskussion genannten Kriterien lag in beiden Dosierungen bei jeweils 4 von 20 Patienten. Es zeigte sich, dass eine niedrigere Ipratropiumbromiddosierung als die bislang bei Säuglingen übliche einen gleichwertigen bronchospasmolytischen Effekt zur Folge hatte. Allerdings ist Voraussetzung, dass die inhalative Applikation nicht beeinträchtigt wird; insbesondere muss ein Leck zwischen Maske und Gesicht vermieden werden. Dies gelingt wahrscheinlich nur unter Sedierungsbedingungen.

Informationen zur Pharmakodynamik nach inhalativer Anwendung von Ipratropiumbromid lassen erwarten, dass der größte bronchodilatatorische Effekt in einem Zeitraum zwischen 1 bis 2 Stunden nach der Anwendung auftritt, jedoch können 50 % dieser Wirkung bereits nach 3 Minuten und 80 % innerhalb von 30 Minuten gemessen werden [55]. Analog hierzu wäre aller Wahrscheinlichkeit nach - ähnlich wie im Falle der Theophyllinanwendung (s.u.) - der bronchospasmolytische Effekt nach Ipratropiumbromid bei einer zweiten Messung nach 40 min noch deutlicher zu Tage getreten, als die hier vorliegenden Ergebnisse (4 "Responder") zeigen. Dies belegen verschiedene Studien an Erwachsenen und Schulkindern. So wird in einer Studie von DAVIS et al. an 17 Schulkindern von einer zusätzlichen Verbesserung von 12 % - 33 % der FEV_1 nach 45 Minuten im Vergleich zu einer vorherigen Messung 15 Minuten nach Therapieende berichtet. Eine Untersuchung von NASPITZ et al. an 61 an obstruktiver Bronchitis erkrankten Säuglingen und Kleinkindern zeigte nach 30 und 45 Minuten eine deutlichere Bronchodilatation als nach 15 Minuten [65]. Die Patienten inhalierten eine Kombination aus Fenoterol und Ipratropiumbromid, ausgewertet wurde ein klinischer Symptomscore. Dieser protrahierte Effekt war in einer Fenoterol-Kontrollgruppe nicht zu sehen, er ist nur durch die obengenannten pharmakodynamischen Eigenschaften des Ipratropiumbromid zu erklären.

4.3.6 Zur Wirkung von Theophyllin

Mittels den in der vorliegenden Untersuchung gewählten statistischen Verfahren ließ sich ein bronchospasmolytischer Effekt von Theophyllin gegenüber dem Vergleichskollektiv, das isotone Kochsalzlösung inhalierte, eindeutig belegen. Statistisch war gegenüber der inhalativen Anwendung von Ipratropiumbromid kein Unterschied nachweisbar. Die im Trend etwas besseren Therapieergebnisse nach Theophyllin dürften vor allem auf die verlässlichere Applikation des Pharmakons über eine Magensonde zurückzuführen sein, bei der im Gegensatz zur inhalativen Therapie keine Substanz verloren geht. Alle mit Theophyllin behandelten Patienten wiesen Serumspiegel im therapeutischen Bereich auf. Bei den mit Theophyllin behandelten Patienten erfolgte eine zweite Messung 40 Minuten nach Gabe des Medikaments. Dies erschien sinnvoll, damit die relativ spät einsetzende Wirkung des Theophyllins erfasst werden konnte.

Bei der intravenösen Bolusgabe von 8 mg/kgKG ist innerhalb von 20 min mit einer für eine bronchodilatatorische Aktivität ausreichenden Verteilung und Gewebskonzentration zu rechnen, nach etwa 40 min wird die maximale Konzentration erreicht [102, 106]. Für die orale Applikation flüssigen Theophyllins - wie hier erfolgt - betragen die jeweiligen Zeiten etwa 30 min bzw. 100 min. In der vorliegenden Untersuchung war nur unter hohem Aufwand eine Messung 40 min nach oraler Theophyllinapplikation möglich. Hier war die besondere Geduld der Untersucher gefordert, damit unter Beibehaltung einer milden Sedierung verwertbare und artefaktfreie Messergebnisse erzielt werden konnten. Fast ein Drittel der Patienten erwachten während dieses Zeitraumes und mussten aus der Studie ausgeschlossen werden.

In der vorliegenden Untersuchung zeigt sich die zeitliche Abhängigkeit der Theophyllinwirkung deutlich. 15 min nach oraler Gabe findet sich kein signifikanter Vorteil gegenüber der Kochsalzinhalation (2 "Responder"). Erst nach 40 min war der Therapievorteil des Theophyllin signifikant messbar (8 "Responder"). Eine Messung 100 min nach Applikation wäre wünschenswert gewesen (s.o.). Damit wäre aller Wahrscheinlichkeit nach ein noch stärkerer bronchospasmolytischer Effekt nachweisbar gewesen. Dem stand jedoch die in der Regel nachlassende Sedierung entgegen.

Die in der vorliegenden Untersuchung gezeigte bronchodilatative Wirksamkeit von Theophyllin steht im Gegensatz zu den Angaben von MILNER et al., die von einer bronchodi-

latativen Antwort auf das Xanthinderivat Proxyphyllin erst ab dem 16.- 20. Lebensmonat berichten [60]. Dies wurde damit begründet, dass eine kleine Stichprobe von Patienten, eine genaue Anzahl wurde nicht genannt, welche jünger als 18 Monate waren im Gegensatz zu älteren Kindern (über 20 Monate) weder eine Reduktion des Atemwegswiderstandes noch des thorakalen Gasvolumens nach Proxyphyllin aufwiesen. Ob – wie oben postuliert - eine Messung nach frühestens 30 Minuten erfolgte, ist der Publikation allerdings nicht zu entnehmen. Gleichfalls fehlen Angaben zur Validierung einer möglichen Wirkung über Serumspiegelkontrollen. Im übrigen werden anderen Xanthinderivaten wie Proxyphyllin und Acephyllin eine gegenüber dem Theophyllin untergeordnete bronchodilatatorische Potenz zugeschrieben, so dass sie in der pädiatrischen Asthmatherapie nicht indiziert sind [103, 106].

STEENPASS und KREIJCI untersuchten die Wirksamkeit eines Klysmas bestehend aus Theophyllin, Proxyphyllin und Diprophyllin im Verhältnis 2:3:3 (Neobiphyllin®) im Einsatz bei Säuglingen und Kleinkindern mit akuten obstruktiven Atemwegserkrankungen [88]. In der Studie wurden 27 Säuglinge und Kleinkinder untersucht, denen zum Teil mehrere Klysmen verabreicht wurden, so dass die angewendete Dosis zwischen 4 bis 14 mg/kgKG variierte. Ziel war eine hinreichende Anfallskupierung, welche über eine bestimmte Punktzahl eines klinischen Scores definiert wurde. Im Ergebnis fand sich in 35 Fällen (81,4 %) eine gute Kupierung der Anfallssymptomatik innerhalb von 30 Minuten. Kontrollen des Theophyllinspiegels wurden in dieser Untersuchung jedoch nicht durchgeführt. Die weit schwankende Breite der angewendeten Dosis spiegelt die unklare und zum Teil auch unzureichende rektale Resorption wider, auf die verschiedene Autoren hinweisen. Diese steht einer breiteren Anwendung rektaler Theophyllinpräparate auf rationaler Basis entgegen [106].

Ein Argument für die Anwendung von Theophyllin liegt in der zwar umstrittenen, aber von AUBIER und SUPINSKI nachgewiesenen Stärkung der diaphragmalen Kontraktilität bzw. in der Verzögerung der diaphragmalen Ermüdbarkeit [1, 95]. Säuglinge sind bei der Atemarbeit im Vergleich zu älteren Kindern vermehrt auf die Zwerchfelltätigkeit angewiesen, da die im Bereich des Thorax inserierende Atemhilfsmuskulatur aufgrund der noch ausgeprägten Weichheit des knorpeligen Thoraxskeletts und des weitgehend horizontalen Verlaufs der Rippen eine untergeordnete Rolle spielt. Durch Unterstützung der Zwerchfellatmung mit Hilfe des Theophyllins kann der Entwicklung einer respiratorischen Insuf-

fizienz begegnet und die daraus folgende notwendige mechanische Beatmung hinausgezögert oder gar abgewendet werden [38].

ZACH berichtet in diesem Zusammenhang über Einzelbeobachtungen aus der eigenen Klinik, bei denen bei respiratorischer Dekompensation eine eindrucksvolle Besserung der klinischen Situation nach intravenöser Gabe von 6 mg/kgKG Theophyllin beobachtet werden konnte [107].

Auch SCHENA et al. fanden 2 Stunden nach Verabreichung einer gleich hohen Dosis Theophyllin an beatmeten Säuglingen mit schwerer Bronchiolitis einen Abfall des arteriellen PCO_2 von 18 %, eine Zunahme des Atemzugvolumens von 22 % und einen Abfall der "Totalen System Resistance" von 10,1 % (sämtlich Mittelwerte) [78]. Die "Totale System Resistance" wurde definiert als inspiratorischer Spitzendruck (PIP) minus endexpiratorischen Druck (PEEP), dividiert durch den inspiratorischen Spitzenfluss (Peak Inspiratory Flowrate). Da dieser Wert sowohl von Änderungen der Resistance als auch der Compliance abhängig ist, wurde eine durch die diuretischen Eigenschaften von Theophyllin verursachte Compliance-Verbesserung (Verminderung der interstitiellen pulmonalen Flüssigkeitsmenge) mittels einer Urin-Bilanzierung ausgeschlossen. Allerdings konnte eine durch die Kräftigung der Atemmuskulatur hervorgerufene Compliance-Steigerung nicht ausgeschlossen werden. Zum Zeitpunkt der Untersuchungen von SCHENA et al. war diese neue, allerdings auch umstrittene, therapeutische Eigenschaft des Theophyllins noch nicht bekannt.

Zwischen den Krankheitsbegriffen Bronchiolitis und obstruktive Bronchitis ("wheezy bronchitis") wird im angloamerikanischen Schrifttum weniger scharf unterschieden als in unserer Terminologie [61]. So ergeben sich zwangsläufig Überschneidungen, die eine Vergleichbarkeit von Studien erschweren. So konnte in einer retrospektiven Studie von BROOKS et al. kein zusätzlicher therapeutischer Nutzen nach Anwendung von Theophyllin auf den Krankheitsverlauf bei Patienten mit akuter Atemwegsobstruktion beobachtet werden, die allerdings eine umfangreiche Vormedikation mit anderen Bronchodilatoren hatten [6]. Es handelte sich hier um ein gemischtes Kollektiv mit einem hohen Anteil an Bronchiolitis erkrankten Kindern (positiver Nachweis von Respiratory Syncytial Virus und typische Hyperinflation im Röntgenbild). Die Resultate sind mit denjenigen der hier vorliegenden Studie daher nicht vergleichbar. Aufgrund der bei der Bronchiolitis typischen Obstruktion kleiner und kleinster Atemwege, ist diese einer antiobstruktiven Therapie weniger zugänglich als eine obstruktive Bronchitis. Auch methodische Schwächen (retrospek-

tive Studie, keine objektivierbaren Lungenfunktionsprüfungen, keine Serumkonzentrationsbestimmungen nach Theophyllinapplikation) beeinträchtigen die Verwertbarkeit der Studienergebnisse.

In diesen Zusammenhang passen die Ergebnisse zweier Arbeitsgruppen, die sich mit der Therapie der Bronchiolitis im speziellen befaßten und klinisch keinen therapeutischen Effekt von Ipratropiumbromid objektivieren konnten [34, 81]. Lungenfunktionsprüfungen wurden allerdings nicht durchgeführt.

4.4 Die kombinierte Anwendung von Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika

Grundsätzlich ist in Rechnung zu stellen, dass Anticholinergika und β_2 -Sympathomimetika ihre stärkste bronchodilatatorische Potenz im Bereich von Bronchien unterschiedlicher Größe entfalten. Autoradiographische Untersuchungen zeigten eine hohe Dichte von Muscarin-Rezeptoren in der Bronchialschleimhautmuskulatur der großen Atemwege und eine Abnahme der Rezeptordichte je kleiner die Atemwege werden, so dass sich in den terminalen Bronchiolen kaum noch Rezeptoren dieses Typs finden [2, 27]. Analog dazu wird die Innervationsdichte durch cholinerge Fasern in den kleineren Atemwegen geringer. Demgegenüber findet sich auf adrenerger Seite in allen Lungenabschnitten zahlreiche Betarezeptoren, welche von der Trachea bis hin zu den terminalen Bronchiolen an Dichte zunehmen. NADEL et al. berichteten über Studien an Erwachsenen, bei denen anticholinerge Bronchodilatoren einen stärkeren Effekt an den großen Atemwegen als im Bereich der kleineren Atemwege entwickelten, wohingegen Beta-Agonisten in allen Atemwegsabschnitten zu einer muskulären Relaxation führen [64].

Nach Berichten verschiedener Autoren ist insgesamt von einer gleichwertigen Wirkung von Anticholinergika und β_2 -Sympathomimetika auszugehen [26, 37]. Gleichfall erscheint die Kombination von Anticholinergika mit β_2 -Agonisten aus verschiedenen Gründen sinnvoll [36, 37, 65]. In der Kombination kommt es durch den β_2 -sympathomimetischen Anteil zu einer rascheren Wirkung als bei der alleinigen Verwendung von Ipratropiumbromid. Für das Anticholinergikum spricht die längere Wirkungsdauer und die große therapeutische Breite [7]. Durch die Kombination eines niedrig dosierten β_2 -Mimetikum

mit einem Anticholinergikum läßt sich auch einer langfristigen Überdosierung von β_2 -Agonisten vorbeugen. Möglichen kardialen Nebenwirkungen und einer Tachyphylaxie kann so begegnet werden. Weiterhin kann von einer additiven Wirkung der Einzelkomponenten ausgegangen werden. Bisherige Untersuchungen (Übersicht bei GROSS et al. [27]) zeigten in fast allen Fällen bessere bronchodilatatorische Eigenschaften als bei der Verwendung nur eines Bronchodilatators. Die Kombinationsbehandlung hatte regelmäßig eine verlängerte Wirkungsdauer zur Folge. Diese Untersuchungen legen den Schluß nahe, dass die Wirkeffekte von adrenergen und anticholinergen Stoffen unabhängig und additiv sind. Dies läßt sich u.a. durch den unterschiedlichen Angriffspunkten am autonomen Nervensystem erklären: Anticholinergika bewirken über eine partielle Blockade des cholinergen Systems eine Bronchialmuskelrelaxation, β_2 -Sympathomimetika führen diese über eine Stimulation von β_2 -Adrenorezeptoren herbei [87].

NASPITZ et al. zeigten in einer Untersuchung an 61 Säuglingen und Kleinkindern im Alter zwischen 3 und 24 Monaten mit obstruktiver Bronchitis anhand eines klinischen Symptomscores die Überlegenheit einer Kombinationsbehandlung mit Fenoterol und Ipratropiumbromid gegenüber der alleinigen Anwendung von Fenoterol [65]. Die Dauer und das Ausmaß der Atem erleichterung traten hier deutlicher zu Tage. Erstaunlicherweise war dies sogar bei einer recht geringen Dosis von 50 μg der Fall, eine Menge, die lediglich der Hälfte der in der vorliegenden Arbeit verwendeten niedrigeren Dosis von 100 μg entspricht.

5. Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung

Es ist strittig, in welchem Ausmaß der Bronchospasmus bei der obstruktiven Bronchitis eine Rolle spielt und inwieweit Bronchodilatoren wirksam sind. Von besonderem Interesse sind inhalativ applizierbare Medikamente, die eine große therapeutische Breite haben, da die Inhalation vor allem als Folge des möglichen Lecks zwischen Maske und Gesicht sowie des variierenden inspiratorischen Flows und Atemzugvolumens bei Säuglingen und Kleinkindern zu einer stark schwankenden bronchialen Deposition der Medikamentenpartikel führt. Bei guter Wirksamkeit wäre zu erwarten, dass die Bronchodilatation in gleicher Größenordnung liegt wie bei einem systemisch applizierten Bronchodilatator, für den therapeutisch wirksame Serumspiegel nachweisbar sind.

Methodik

80 Säuglingen und Kleinkindern mit obstruktiver Bronchitis wurde im Rahmen von Bronchospasmodolysetests in randomisierter Reihenfolge inhalativ eine hohe (250 µg) und niedrige Dosis (100 µg) Ipratropiumbromid bzw. systemisch über eine Magensonde Theophyllin (8 mg/kg) appliziert. Einer Kontrollgruppe (n = 20) wurde isotone Kochsalzlösung inhalativ verabreicht.

Als entscheidendes Kriterium für die Beurteilung einer bronchialen Obstruktion und des Bronchospasmodolyse-Effekts wurde die bodyplethysmographisch bestimmte spezifische Conductance herangezogen, die über den gesamten Kammerdruckgradienten (sGawt) sowie für einen definierten Flow bestimmt wurde (sGawd). Zum Ausschluß einer nasalen Obstruktion wurde in allen Fällen die nasale Resistance mittels anteriorer Rhinomanometrie gemessen.

Bei den 20 mit Theophyllin behandelten Patienten wurde aus einer kapillären Blutprobe mit Hilfe eines Hochleistungsflüssigkeitschromatographen-Assays der Theophyllin-Serumspiegel bestimmt.

Ergebnisse

Der Theophyllinspiegel im Serum betrug im Mittel 15,5 mg/dl (Streubreite 7,3 - 30,0 mg/dl); damit war ein therapeutisch wirksamer Spiegel gewährleistet. Unerwünschte Wirkungen wurden nicht beobachtet. Allerdings war im Vergleich zu den anderen Therapie-

gruppen eine statistisch signifikant erhöhte Atemfrequenz ($p = 0,038$) und eine Tendenz zum Anstieg der Herzfrequenz zu beobachten.

Anthropometrische Daten und die Ausgangswerte der sGawt waren für die drei Therapiegruppen und die Kontrollgruppe nicht signifikant verschieden. Die applizierten Bronchospasmolytika bewirkten eine deutliche Reduzierung der Obstruktion mit einem Anstieg der sGawt nach hochdosiertem Ipratropiumbromid um 26,3 %, nach niedrigdosiertem Ipratropiumbromid um 21,9 %, nach Theophyllin (40-Minuten-Wert) um 34,7 %. Zwischen den beiden Ipratropiumbromid-Gruppen ließ sich kein Unterschied nachweisen. In der Kontrollgruppe (nach Inhalation von 0,9 % NaCl-Lösung) war eine geringe Abnahme der sGawt um 3,7 % zu verzeichnen. Der Unterschied der Therapie-Gruppen gegenüber der Kontrollgruppe war statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$). Eine Überlegenheit einer der Therapie-Gruppen war nicht festzustellen. Die Auswertung der sGawd erbrachte analoge Resultate. Der Nasenwiderstand stieg nach Therapie leicht an, am stärksten nach inhalativer Applikation von 0,9 % NaCl (um 24,3 %). Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich jedoch nicht. Das Verhalten des Nasenwiderstandes hatte keinen Einfluss auf die bodyplethysmographischen Messergebnisse ($p = 0,52$).

Fazit

Diese Untersuchungen zeigen, dass Bronchodilatoren bereits im frühen Kindesalter wirksam sind, sofern die bronchiale Obstruktion auf einen Bronchospasmus zurückzuführen ist. Das systemisch applizierte Theophyllin führt unter kontrollierten Bedingungen nicht zu einer stärkeren Bronchodilatation als das besser verträgliche inhalative Anticholinergikum. Bei gleichbleibender guter Inhalation gibt es kaum Unterschiede zwischen der Effizienz des niedrig und derjenigen des hochdosierten Ipratropiumbromid. Prinzipiell kann man daher die niedrigere Dosis als ausreichend ansehen. Die Vermutung, dass mit 250 µg Ipratropiumbromid eine bessere Bronchodilatation in den peripheren Bronchien zu erzielen ist als mit 100 µg Ipratropiumbromid, ist spekulativ und bedarf weitergehender Untersuchungen. Bei der praktischen Anwendung muss einkalkuliert werden, dass durch ein Leck zwischen Maske und Gesicht ein erheblicher Teil des Medikamentes verloren geht. Unter diesen Bedingungen ist die erforderliche Dosiserhöhung als unproblematisch anzusehen, zumal Ipratropiumbromid eine große therapeutische Breite hat.

6. LITERATURVERZEICHNIS:

- 1 Aubier M., De Troyer A., Sampson M., Macklem P.T., Roussos C.:
Aminophylline improves diaphragmatic contractility.
N. Engl. J. Med. 5, 249-252 (1981)
- 2 Barnes P.J., Basbaum C.D., Nadel J.A.:
Autoradiographic localization of autonomic receptors in airway smooth muscle.
Am. Rev. Respir. Dis. 127, 758-761 (1983)
- 3 Berdel D., Heilmann G.:
Besonderheiten der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des Theophyllins im Kindesalter.
Wiener klinische Wochenschrift 16, 616-621 (1984)
- 4 Blümke S.:
Morphologische Grundlagen der Lungeninnervation.
Beitr. Klin. Tuberk. 138, 229-242 (1968)
- 5 Boner A.L., Vallone G., De Stefano G.:
Effect of inhaled ipratropium bromide on methacholine and exercise provocation in asthmatic children.
Pediatr. Pulmonol. 6, 81-85 (1989)
- 6 Brooks L., Croop J.A.:
Theophylline therapy in bronchiolitis.
Am. J. Dis. Child. 135, 934-936 (1981)
- 7 Bryant D.H.:
Nebulized ipratropium bromide in the treatment of acute asthma.
Chest 88, 24-29, 1985
- 8 Burns G.B., Dodge J.A.:
Theophylline inhibits platelet aggregation, prostaglandin and thromboxane production by a mechanism which is independent of cyclic AMP.
Agents Actions 14, 102-108 (1984)
- 9 Chua H.L., Collis G.G., Newbury A.M., Chan K., Bower G.D., Sly P.D., Le Soeuf P.N.:
The influence of age on aerosol deposition in children with cystic fibrosis.
Eur. Respir. J. 7, 2185-2191 (1994)
- 10 Davis A., Vickerson F., Worsley G., Mindorff C., Kazim F., Levinson H.:
Determination of dose-response relationship for nebulized ipratropium bromide in asthmatic children.
J. Pediatr. 105, 1002-1005 (1984)

- 11 Ellis E.F., Koysooko R., Levy G.:
Pharmacokinetics of theophylline in children with asthma
Pediatrics 58, 542-547 (1976)
- 12 Engelhardt A.:
Pharmacology and toxicology of Atrovent
Scand. J. Respir. Dis. suppl. 103, 110-115 (1978)
- 13 Enzmann H., Voelcker K.:
Regulative Widerstände bei der Mundatmung - Eine Fehlerquelle bei der Nasenwiderstandsmessung über die Lungenfunktion.
Laryng.-Rhinol. 60, 192-197 (1981)
- 14 Fok T.F., Dolovic M.B., Newhouse M.T., Gray S., Coates G., Monckman S., Paes B., Kirpalani H.:
Comparison of metered dose inhaler and jet nebulizer in delivering salbutamol aerosol to infants with bronchopulmonary dysplasia.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 149, A546 (1994)
- 15 Folkerts G., Busse W.W., Nijkamp F.P., Sorkness R., Gern J.E.:
Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 157, 1708-1720 (1998)
- 16 Foucard, T.:
The wheezy child.
Acta Paediatr. Scand. 74, 172-178 (1985)
- 17 Frick O.L., German D.F., Mills J.:
Development of allergy in children. Association with virus infections.
J. Allergy Clin. Immunol. 63, 228-241 (1979)
- 18 Fryer A.D., Jacoby D.B.:
Muscarinic receptors and control of airway smooth muscle.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 158, 154-160 (1998)
- 19 Gappa M., Frey U.:
Lungenfunktionsdiagnostik im Säuglings- und Vorschulalter.
In C. Rieger, H. von der Hardt, F.H. Sennhauser, U. Wahn, M. Zach (Hrsg.): *Pädiatrische Pneumologie*
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1999)
- 20 Geller D.E., Morgan W.J., Cota K.A., Wroght A.L., Taussig L.M.:
Airway responsiveness to cold, dry air in normal infants.
Pediatr. Pulmonol. 4, 90-97 (1988)
- 21 Godfrey S., Beardsmore C.S., Maayan C., Bar-Yishay E.:
Can thoracic gas volume be measured in infants with airway obstruction?
Am. Rev. Respir. Dis. 133, 245-251 (1986)

- 22 Goldstein A.B., Castile R.G., Davis S.D., Filbrun D.A., Flucke R.L., McCoy K.S.,
Tepper R.S.:
Bronchodilator responsiveness in normal infants and young children.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 164, 447-454 (2001)
- 23 Gomm S.A., Keaney N.P., Hunt L.P., Allen S.C., Stretton T.B.:
Dose-response comparison of ipratropium bromide from a metered-dose inhaler
and by jet nebulation.
Thorax 38, 297-301 (1983)
- 24 Greenspan J.S., Degiulio P.A., Bhutani V.K.:
Airway reactivity as determined by cold air challenge in infants with bronchopul-
monary dysplasia.
J. Pediat. 114, 452-454 (1989)
- 25 Griesse M.:
Aerosolapplikation bei Asthma bronchiale im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter.
Monatsschr. Kinderheilkd. 144, 302-312 (1996)
- 26 Groggins R.C., Milner A.D., Stokes G.M.:
Bronchodilator effects of clemastine, ipratropium bromide and salbutamol in pre-
school children with asthma.
Arch. Dis. Child 56, 342-344 (1981)
- 27 Gross N.J., Skordin M.S.:
Anticholinergic, antimuscarinic bronchodilators.
Am. Rev. Respir. Dis. 129, 856-870 (1984)
- 28 Gross N.J., Barnes P.J.:
A short tour around the muscarinic receptor.
Am. Rev. Respir. Dis. 138, 765-767 (1988)
- 29 Grygiel J.J., Ward H., Ogborne M., Goldin A., Birkett D.J.:
Relationships between plasma theophylline clearance, liver volume and body
weight in children and adults.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 24, 529-532 (1983)
- 30 Gutkowski P., Kowalski J.:
Zentrale Atemregulation im bronchialen Provokationstest bei Säuglingen und
Kleinkindern mit obstruktiver Bronchitis.
Atemw.-Lungenkrkh. 10, 517-521 (1984)
- 31 Hansen G.:
Das Th1/Th2-Paradigma beim allergischen Asthma bronchiale.
Monatsschr. Kinderheilkd. 149, 112-119 (2001)
- 32 Helms P.J.:
Wheezing infants
Clinical and experimental Allergy 24, 97-99 (1994)

- 33 Henderson A.J.W., Young S., Stick S.M., Landau L.I., LeSouef P.N.:
Effect of salbutamol on histamine induced bronchoconstriction in healthy infants.
Thorax 48, 317-323 (1993)
- 34 Henry R.L., Milner A.D., Stokes G.M.:
Ineffectiveness of ipratropium bromide in acute bronchiolitis.
Arch. Dis. Child. 58, 925-926 (1983)
- 35 Henry R.L., Hiller E.J., Milner A.D., Hodges J.G.C., Stokes G.M.:
Nebulized ipratropium bromide and sodium cromoglycate in the first two years
of life.
Arch. Dis. Child. 59, 54-57 (1984)
- 36 Hodges J.G.C., Groggins R.C., Milner A.D., Stokes G.M.:
Bronchodilatory effect of inhaled ipratropiumbromide in wheezy toddlers.
Arch. Dis. Child. 56, 729-732 (1981)
- 37 Hüls G., Bultmann C., Scheunemann C., Lindemann H.:
Zur Inhalationsbehandlung der obstruktiven Bronchitis bei Säuglingen und Klein-
kindern mit atemwegserweiternden Substanzen.
Pneumologie 44, 273-274 (1990)
- 38 Jenne J.W.:
Two new roles for theophylline in the asthmatic?
J. Asthma 32, 89-95 (1995)
- 39 Kidney J., Dominguez M., Taylor P.M., Rose M., Chung K.F., Barnes P.J.:
Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal
of therapy.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 151, 1907-1914 (1995)
- 40 Kramer K., Tabbert M., Mottner J., Ehehalt V., Fritz K.:
Die Herabsetzung von Strömungswiderständen bei der künstlichen Beatmung mit
Helium-Sauerstoff-Gemischen.
Biotechn. Umschau 3, 366-368 (1979)
- 41 Lacourt G., Polgar G.:
Interactions between nasal and pulmonary resistance in newborn infants.
J. Appl. Physiol. 30, 870-873 (1971)
- 42 Lindemann H., Volkheimer C.:
Zur Messung des Nasenwiderstandes bei Säuglingen.
Atemw.-Lungenkrkh. 7, 206-208 (1981)
- 43 Lindemann H.:
Bodyplethysmographische Untersuchungen bei Säuglingen und Kleinkindern unter
Berücksichtigung des Nasenwiderstandes.
Habilitationsschrift, Gießen (1982)

- 44 Lindemann H.:
Probleme bei Untersuchungen mit einem speziellen Babyplethysmographen.
Atemw.-Lungenkrkh. 9, 271-275 (1983)
- 45 Lindemann H., Bauer J., Schwandt H.J.:
Die Überwachung der Langzeittherapie mit Theophyllin-Präparaten bei Kindern
mit Asthma.
Monatsschr. Kinderheilkd. 133, 106-110 (1985)
- 46 Lindemann H.:
Diagnose und Therapie der obstruktiven Bronchitis.
Der Kinderarzt 2, 143-150 (1988)
- 47 Lindemann H.:
Indikationen und Formen der inhalativen Therapie. S. 348-356
In: G. Schultze-Werninghaus, M. Debelic (Hrsg.): Asthma.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1988)
- 48 Lindemann H., Bultmann C., Hüls G.:
Die Rolle des Vagus am kindlichen Bronchialsystem.
In: F. Kummer (Hrsg): Das cholinerge System der Atemwege
Springer, Wien, New York (1992)
- 49 Lindemann H.:
Atemwegsobstruktion - Asthma im Kindesalter: Diagnostische und
therapeutische Besonderheiten.
Deutsches Ärzteblatt 90, Heft 46 (Suppl.), 27-31 (1993)
- 50 Lindemann H.:
Wechselwirkungen zwischen oberen und unteren Atemwegen bei Kindern.
Atemw.-Lungenkrkh. Jahrgang 23, Heft 11, 662-665 (1997)
- 51 Lindemann H.:
Bronchospasmolyse-Test
In: H. Lindemann, W. Leupold, B. Niggemann (Hrsg.): Lungenfunktionsdiagnostik
bei Kindern.
W. Kohlhammer-Verlag, Stuttgart, Berlin, Köln (1997)
- 52 Lindemann H.:
Spezifische Resistance und Conductance
In: H. Lindemann, W. Leupold, B. Niggemann (Hrsg.): Lungenfunktionsdiagnostik
bei Kindern.
W. Kohlhammer-Verlag, Stuttgart, Berlin, Köln (1997)
- 53 Mann J.S., George C.F.:
Anicholinergic drugs in the treatment of airway disease
Br. J. Dis. Chest 79, 209-223 (1985)

- 54 Mallot J., Barrueto L., Girardi G., Toro O.:
Bronchodilator effect of Fenoterol and Ipratropium bromide in infants with acute wheezing: Use of MDI with a spacer device.
Pediatr. Pulmonol. 3, 352-356 (1987)
- 55 Mallot J., Rattray S., Walker G., Cook D., Robertson C.F.:
Aerosol deposition in infants with cystic fibrosis.
Pediatr. Pulmonol. 21, 276-281 (1996)
- 56 Marciri R., Lari R., Valeriano R., Tancredi G., Aragona P., Sacerdote M.T., Ronchetti R.:
The efficacy of ipratropium bromide in the treatment of bronchoconstriction in childhood. pp. 194-201
In: G. Schultze-Werninghaus, J.G. Widdicombe (eds):
Role of anticholinergic drugs in obstructive airway disease.
SEPCR, Gedon & Reuss, München 1983
- 57 Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M., Holger C.J., Haonen M., Morgan W.J. and the group health medical associates:
Asthma and wheezing in the first six years of life.
N. Engl. J. Med. 332, 133-138 (1995)
- 58 Matsuba K., Thurlbeck W.M.:
A morphometric study of bronchial and bronchiolar walls in children.
Amer. Rev. Resp. Dis. 105, 908-913 (1972)
- 59 Matthys H., Köhler D.:
Pulmonary deposition of aerosols by different mechanical devices.
Respiration 48, 269-276 (1985)
- 60 Milner A.D.:
Response of bronchodilator drugs in the first five years of life.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 18, 117-119 (1980)
- 61 Modl M., Zach M.S.:
Obstruktive Bronchitis / Bronchiolitis im Säuglingsalter. Aktuelle therapeutische Möglichkeiten.
Monatsschr. Kinderheilkd. 150, 511-521 (2002)
- 62 Montgomery G.L., Tepper R.S.:
Changes in airway hyperreactivity with age in normal infants and young children.
Am. Rev. Respir. Dis. 142, 1372-1376 (1990)
- 63 Murray J.F.:
Die normale Lunge. Grundlage für Diagnose und Therapie von Lungenkrankheiten.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York (1978)

- 64 Nadel J.A., Barnes P.J.:
Autonomic regulation of the airways.
Ann. Rev. Med. 35, 451-467 (1984)
- 65 Naspitz C.K., Sole D.:
Treatment of acute wheezing and dyspnea attacks in children under 2 years old:
Inhalation of fenoterol plus ipratropium bromide versus fenoterol.
J. Asthma 29, 253-258 (1992)
- 66 Nassif E.G., Weinberger M.M., Shannon D., Guiang S.F., Hendeles L., Jiminez D.,
Ekwo E.:
Theophylline disposition in infancy.
J. Pediatr. 1, 158-160 (1981)
- 67 Newman SP, Clark A.R., Talanee N., Clarke S.W.:
Pressurised aerosol deposition in the human lung with and without an open spacer
device.
Thorax 44, 706-710 (1989)
- 68 O'Callaghan C., Milner A.D., Swarbick A.:
Nebulized salbutamol does have a protective effect on airways in children under
1 year old.
Arch. Dis. Child. 63, 479-483 (1988)
- 69 O'Callaghan C., Milner A.D., Webb M.S., Swarbick A.:
Nebulized water as a bronchoconstricting challenge in infancy
Arch. Dis. Child. 66, 948-951 (1991)
- 70 Persson C.G.:
Overview of effects of theophylline.
J. Allergy Clin. Immunol. 78, 780-787 (1986)
- 71 Polgar G., Kong G.P.:
The nasal resistance of newborn infants.
J. Pediatr. 67, 557-567 (1965)
- 72 Polgar G., Weng T.R.:
The functional development of the respiratory system.
Amer. Rev. Resp. Dis. 120, 625-695 (1979)
- 73 Prendiville A., Green S., Silverman M.:
Ipratropium bromide and airway function in wheezy infants.
Arch. Dis. Child. 62, 397-400 (1987)
- 74 Prendiville A., Green S., Silverman M.:
Bronchial responsiveness to histamine in wheezy infants.
Thorax 42, 92-99 (1987)

- 75 Reinhardt D.:
Asthma bronchiale im Kindesalter - Epidemiologie.
In: D. Reinhardt: Asthma bronchiale im Kindesalter.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (1996)
- 76 Reinhardt D., Berdel D.:
Asthma bronchiale und obstruktive Bronchitis.
In: D. Reinhardt (Hrsg.): Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter
6. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1996)
- 77 Salmon B., Wilson N.M., Silverman M.:
How much aerosol reaches the lungs of wheezy infants and toddlers.
Arch. Dis. Child., 401- 403 (1990)
- 78 Schena J., Crone R., Thompson J.:
The use of theophylline in severe bronchiolitis.
Crit. Care Med. 12, 225 (1984)
- 79 Schlimmer P., Sybrecht G.W.:
Xanthine.
In: F. Kummer, N. Konietzko, T.C. Medici (Hrsg.):
Pharmakotherapie bronchopulmonaler Erkrankungen.
1. Auflage, Springer, Wien, New York (2000)
- 80 Schrod L., Kreth H.W.:
Virale Infektionen der Atemwege.
Monatsschr. Kinderheilkd. 142, 830-840 (1994)
- 81 Schuh S., Johnson D., Canny G., Reismann J., Shields M., Kovesi T., Kerem E.,
Bentur L., Levison H., Jaffe D.:
Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy
in acute bronchiolitis
Pediatrics 90, 920-923 (1992)
- 82 Schultze-Werninghaus G.:
Theophyllin bei Asthma bronchiale - klinische Wirkung und Wirkungsmechanis-
men.
Prax. Klin. Pneumonol. 41, 157-164 (1987)
- 83 Schultze-Werninghaus G., Berdel D.:
Medikamentöse Therapie. S. 299-335
In: G. Schultze-Werninghaus, M. Debelic (Hrsg.): Asthma.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo (1988)
- 84 Schwarze J., Rieger C.:
Die Rolle von Virusinfektionen der Atemwege bei Entstehung und Verlauf von
Asthma bronchiale im Kindesalter.
Monatsschr. Kinderheilkd. 149, 120-128 (2001)

- 85 Sigurs N., Bjarnason R., Sigurbergson F., Kjellman B., Bjorksten B.:
Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls.
Pediatrics 95, 500-505 (1995)
- 86 Silverman M.:
Bronchodilators for wheezy infants?
Arch. Dis. Child. 59, 84-87 (1984)
- 87 Solèr M., Kummer F.:
Beta-2-Adrenergica und Anticholinergika.
In: F. Kummer, N. Konietzko, T.C. Medici (Hrsg.):
Pharmakotherapie bronchopulmonaler Erkrankungen.
1. Auflage, Springer, Wien, New York (2000)
- 88 Steenpass C., Krejci G.:
Zur rektalen Therapie akuter asthmoider Zustände bei chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen.
Der Kinderarzt 17, 1556-1558 (1986)
- 89 Stein R.T., Sherrill D., Morgan W.J., Holberg C.J., Halonen M., Taussig L.M., Wright A.L., Martinez F.D.:
Respiratory syncytial virus in early life an risk of wheeze and allergy by age 13 years.
Lancet 354, 541-545 (1999)
- 90 Stocks J., Godfrey S.:
Nasal resistance during infancy.
Resp. Physiol. 34, 233-246 (1978)
- 91 Stocks J.:
Persönliche Mitteilungen (1980)
- 92 Stocks J., Beardsmore L., Helms P.:
Infant lung function: Measurement conditions and equipment.
Eur. Respir. J. 2; Suppl. 4, 123-129 (1989)
- 93 Stokes G.M., Milner A.D., Hodges I.G.C., Henry R.L., Elphick M.C.:
Nebulized therapy in acute severe bronchiolitis in infancy.
Arch. Dis. Child. 58, 279-283 (1983)
- 94 Sullivan P., Bekir S., Jaffar Z., Page C., Jeffery P., Costello J.:
Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma
Lancet 343, 1006-1008 (1994)
- 95 Supinski G.S., Deal E.C., Kelson S.G.:
The effects of caffeine and theophylline on diaphragm contractility.
Am. Rev. Respir. Dis. 130, 429-433 (1984)

- 96 Sward-Comunelli S.L., Mabry S.M., Troug W.E., Thibeault D.W.:
Airway muscle in preterm infants: Changes during development
J. Pediatr. 4, 570-576 (1997)
- 97 The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering
Comittee:
Worldwide variation in prevalence of asthma symptoms.
Eur. Respir. J. 12, 315-335 (1998)
- 98 Ulmer W.T., Reif E.:
Die obstruktiven Erkrankungen der Atemwege.
Dtsch. med. Wschr. 90, 1803-1805 (1965)
- 99 Ulmer W.T., Reichel G., Nolte D.:
Die Lungenfunktion: Physiologie und Pathophysiologie, Methodik.
Thieme, Stuttgart (1976)
- 100 Vikre-Jørgensen J., Agertoft L., Pedersen S.:
Dose titration of nebulized Budesonide in young children
Pediatr. Pulmonol. 23, 270-277 (1997)
- 101 Vossen J.:
Beziehungen zwischen intrathorakalem Gasvolumen, Resistance und Atemmittella-
ge bei Kindern und Jugendlichen.
Prax. Pneumol. 31, 89-97 (1977)
- 102 Weinberger M.:
Theophylline for treatment of asthma.
J. Pediatr. 1, 1-7 (1978)
- 103 Weinberger M.:
The pharmacology and therapeutic use of theophylline.
J. Allergy Clin. Immunol. 73, 525-540 (1984)
- 104 Wilson N., Dixon C., Silverman M.:
Bronchial responsiveness to hyperventilation in children with asthma: inhibition
by ipratropium bromide
Thorax 39, 588-593 (1984)
- 105 Wyatt R., Weinberger M., Hendeles L.:
Oral theophylline dosage for the management of chronic asthma.
J. Pediatr. 1, 125-130 (1978)
- 106 Zach M.:
Pädiatrische Asthmatherapie: Theophyllin
Monatsschr. Kinderheilkd. 130, 696-703 (1982)

- 107 Zach M.:
Zur Therapie der Bronchiolitis und obstruktiven Bronchitis.
Atemw.-Lungenkrkh. 11, 166-169 (1985)

Anhang

Tabelle 11: Ergebnisse der bodyplethysmographischen Untersuchungen bei 80 Patienten

Erläuterungen:

sGawt:	Spezifische totale Conductance	(Norm: $0,113 - 0,14 \text{ hPa}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)
sGawd:	Spezifische definierte Conductance	(Norm: $0,22 - 0,46 \text{ hPa}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)
Rawt:	Totale Resistance	(Norm: $17,3 - 47,9 \text{ hPa} \cdot \text{s}$)
TGV:	Thorakales Gasvolumen	(Norm: $20 - 40 \text{ ml/kg}$)
RNant:	Totaler Nasenwiderstand	(Norm: $4,4 - 11 \text{ hPa} \cdot \text{s}$)
HF:	Herzfrequenz	
AF:	Atemfrequenz	

. 0 = Untersuchung zum Zeitpunkt „0“ (vor Inhalation bzw. Theophyllingabe)

. 1 = Untersuchung zum Zeitpunkt „1“ (15 Minuten nach Inhalation bzw. Theophyllingabe)

. 2 = Untersuchung zum Zeitpunkt „2“ (40 Minuten nach Theophyllingabe)

% . 1 = Prozentuale Änderung im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung zum Zeitpunkt „1“ (15 Minuten nach Inhalation bzw. Theophyllingabe)

% . 2 = Prozentuale Änderung im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung zum Zeitpunkt „2“ (40 Minuten nach Theophyllingabe)

Patient lfd. Nummer	Geschlecht 1 = männl. 2 = weibl.	Alter Monate	Gewicht kg	Therapie	Gawt .0 (hPa ⁻¹ · s ⁻¹)	sGawt .1 (hPa ⁻¹ · s ⁻¹)	sGawt %.1	sGawd .0 (hPa ⁻¹ · s ⁻¹)	sGawd .1 (hPa ⁻¹ · s ⁻¹)	sGawd %.1
1	1	3	4,8	NaCl 0,9%	0,084	0,137	63,10	0,135	0,214	58,52
2	2	2	4,4	NaCl 0,9%	0,305	0,147	- 51,80	0,558	0,202	- 63,80
3	1	3	6,1	NaCl 0,9%	0,128	0,087	- 32,03	0,170	0,105	- 38,24
4	2	5	6,9	NaCl 0,9%	0,328	0,141	- 57,01	0,662	0,264	- 60,12
5	2	18	10,9	NaCl 0,9%	0,083	0,079	- 4,82	0,110	0,078	- 29,09
6	1	12	7,8	NaCl 0,9%	0,100	0,120	20,00	0,163	0,193	18,40
7	1	12	9,8	NaCl 0,9%	0,080	0,059	- 26,25	0,124	0,068	- 20,97
8	1	16	9,2	NaCl 0,9%	0,112	0,071	- 36,61	0,113	0,096	- 15,04
9	1	10	11,4	NaCl 0,9%	0,180	0,130	- 27,78	0,240	0,170	- 29,17
10	1	3	5,3	NaCl 0,9%	0,046	0,050	8,70	0,056	0,052	- 7,14
11	1	16	12,0	NaCl 0,9%	0,075	0,072	- 4,00	0,165	0,156	- 5,45
12	2	20	9,2	NaCl 0,9%	0,150	0,120	- 20,00	0,340	0,260	- 23,53
13	2	8	4,9	NaCl 0,9%	0,142	0,101	- 28,87	0,172	0,091	- 47,09
14	1	6	9,7	NaCl 0,9%	0,085	0,087	2,35	0,096	0,087	- 9,38
15	2	10	11,0	NaCl 0,9%	0,093	0,128	37,63	0,153	0,200	30,72
16	2	3	6,9	NaCl 0,9%	0,102	0,106	3,92	0,127	0,137	7,87
17	2	18	9,3	NaCl 0,9%	0,098	0,135	37,76	0,132	0,172	30,30
18	1	13	12,5	NaCl 0,9%	0,046	0,035	- 23,91	0,088	0,082	- 6,82
19	1	11	11,3	NaCl 0,9%	0,057	0,081	42,11	0,096	0,103	7,29
20	1	2	5,8	NaCl 0,9%	0,177	0,220	24,29	0,345	0,356	3,19

Patient lfd. Nummer	Therapie	Rawt .0 (hPa · s)	Rawt .1 (hPa · s)	Rawt %.1	TGV .0 (ml/kg)	TGV .1 (ml/kg)	TGV %.1	RNant .0 (hPa · s)	RNant .1 (hPa · s)	RNant %.1
1	NaCl 0,9%	62,63	32,87	- 47,52	39,90	46,62	16,84	4,19	2,57	- 38,66
2	NaCl 0,9%	57,08	50,83	- 10,95	13,02	30,45	133,87	2,02	3,15	55,94
3	NaCl 0,9%	35,44	63,47	79,09	36,22	29,65	- 18,14	2,98	3,12	4,70
4	NaCl 0,9%	49,72	42,78	- 13,96	8,89	23,92	169,06	1,58	1,50	- 5,06
5	NaCl 0,9%	19,16	25,83	34,81	57,76	46,49	- 19,51	3,25	4,80	47,69
6	NaCl 0,9%	40,74	45,90	12,67	31,63	23,24	- 19,51	0,94	3,23	243,62
7	NaCl 0,9%	39,19	47,66	21,61	32,73	36,27	10,82	4,34	2,05	- 52,76
8	NaCl 0,9%	26,83	38,17	42,27	36,01	40,07	11,27	12,09	3,09	- 74,44
9	NaCl 0,9%	20,41	22,41	9,80	22,86	30,26	32,37	1,40	1,71	22,14
10	NaCl 0,9%	110,33	103,06	- 6,59	37,52	36,34	- 3,14	2,35	2,08	- 11,49
11	NaCl 0,9%	27,50	33,65	22,36	40,36	34,15	- 15,38	1,03	1,03	0,00
12	NaCl 0,9%	12,83	13,63	6,23	56,01	61,66	10,09	1,21	1,73	42,98
13	NaCl 0,9%	66,26	43,06	- 35,01	21,80	47,50	117,89	2,99	5,11	70,90
14	NaCl 0,9%	39,21	43,17	10,10	30,92	27,51	- 11,03	3,59	11,56	222,01
15	NaCl 0,9%	35,16	26,46	- 24,74	27,85	24,80	- 10,95	1,73	2,30	32,95
16	NaCl 0,9%	40,39	38,90	- 3,69	35,13	35,13	0,00	6,60	2,16	- 67,27
17	NaCl 0,9%	39,62	26,94	- 32,00	27,94	29,82	6,73	4,00	3,43	- 14,25
18	NaCl 0,9%	63,20	94,51	49,54	27,33	23,88	- 12,84	6,43	5,75	- 10,58
19	NaCl 0,9%	37,45	23,39	- 37,54	41,33	46,62	12,88	1,65	2,25	36,36
20	NaCl 0,9%	28,54	20,75	- 27,29	34,07	37,71	10,68	2,42	1,97	- 18,93

Patient lfd. Nummer	Therapie	AF .0 (Atemzüge pro min.)	AF .1 (Atemzüge pro min.)	AF % .1	HF .0 (Schläge pro min.)	HF .1 (Schläge pro min.)	HF % .1
1	NaCl 0,9%	48	42	- 12,50	142	142	0,00
2	NaCl 0,9%	60	54	- 10,00	133	135	1,50
3	NaCl 0,9%	36	42	16,67	128	124	- 3,13
4	NaCl 0,9%	42	60	42,86	129	130	0,78
5	NaCl 0,9%	36	36	0,00	112	116	3,57
6	NaCl 0,9%	36	36	0,00	124	122	- 1,61
7	NaCl 0,9%	36	30	- 16,67	132	136	3,03
8	NaCl 0,9%	36	36	0,00	114	112	- 1,75
9	NaCl 0,9%	66	48	- 27,27	125	126	0,80
10	NaCl 0,9%	42	42	0,00	124	126	1,61
11	NaCl 0,9%	32	34	6,25	116	112	3,45
12	NaCl 0,9%	42	44	10,00	114	112	- 1,75
13	NaCl 0,9%	66	54	- 18,18	124	140	12,90
14	NaCl 0,9%	30	30	0,00	132	128	- 3,03
15	NaCl 0,9%	40	38	- 5,00	128	124	- 0,03
16	NaCl 0,9%	60	54	- 10,00	124	128	3,32
17	NaCl 0,9%	24	24	0,00	100	104	4,00
18	NaCl 0,9%	30	24	- 20,00	108	108	0,00
19	NaCl 0,9%	38	40	5,26	130	134	3,08
20	NaCl 0,9%	32	42	31,25	134	138	2,99

Patient lfd. Nummer	Geschlecht 1 = männl. 2 = weibl.	Alter Monate	Gewicht kg	Therapie	Gawt .0 (hPa ⁻¹ · s ⁻¹)	sGawt .1 (hPa ⁻¹ · s ⁻¹)	sGawt .2 (hPa ⁻¹ · s ⁻¹)	sGawt %.1	sGawt %.2
21	1	5	7,2	Theophyllin	0,119	0,177	0,190	48,74	59,66
22	1	5	7,8	Theophyllin	0,221	0,207	0,268	- 6,33	21,27
23	2	5	6,1	Theophyllin	0,043	0,040	0,051	- 6,97	18,60
24	1	6	7,0	Theophyllin	0,108	0,137	0,147	26,85	36,11
25	1	2	4,5	Theophyllin	0,117	0,127	0,218	8,55	86,32
26	2	11	7,5	Theophyllin	0,050	0,041	0,101	- 18,00	102,00
27	1	5	7,8	Theophyllin	0,065	0,062	0,082	- 4,62	26,15
28	2	10	10,6	Theophyllin	0,014	0,015	0,014	7,14	0,00
29	1	4	5,6	Theophyllin	0,121	0,142	0,184	17,35	52,06
30	1	3	5,7	Theophyllin	0,068	0,061	0,100	- 10,29	47,06
31	2	4	7,9	Theophyllin	0,106	0,127	0,145	19,81	36,72
32	1	18	10,5	Theophyllin	0,067	0,092	0,105	37,31	56,72
33	2	6	7,6	Theophyllin	0,093	0,073	0,085	- 21,51	- 8,60
34	2	3	6,1	Theophyllin	0,032	0,063	0,066	96,88	106,25
35	1	14	7,0	Theophyllin	0,183	0,256	0,257	39,89	40,44
36	1	4	6,1	Theophyllin	0,113	0,103	0,091	- 8,85	- 19,47
37	1	6	11,0	Theophyllin	0,116	0,096	0,123	- 17,24	6,03
38	2	3	4,9	Theophyllin	0,124	0,081	0,123	- 34,68	- 0,81
39	1	8	6,3	Theophyllin	0,208	0,222	0,237	6,73	13,94
40	2	7	8,3	Theophyllin	0,069	0,061	0,078	- 11,59	13,04

Patient lfd. Nummer	Therapie	sGawd .0 (hPa ⁻¹ · s ⁻¹)	sGawd .1 (hPa ⁻¹ · s ⁻¹)	sGawd .2 (hPa ⁻¹ · s ⁻¹)	sGawd %.1	sGawd %.2	Rawt .0 (hPa · s)	Rawt .1 (hPa · s)	Rawt .2 (hPa · s)
21	Theophyllin	0,216	0,311	0,190	43,98	40,28	33,69	23,36	19,37
22	Theophyllin	0,294	0,269	0,268	- 8,50	34,01	13,47	19,53	12,44
23	Theophyllin	0,078	0,066	0,051	- 15,38	2,56	75,02	90,73	69,31
24	Theophyllin	0,144	0,157	0,147	9,03	7,64	34,77	26,53	23,35
25	Theophyllin	0,162	0,163	0,218	0,62	88,27	34,32	29,61	35,93
26	Theophyllin	0,098	0,083	0,101	- 15,31	51,02	45,06	47,44	27,40
27	Theophyllin	0,129	0,154	0,082	19,38	7,75	47,19	49,76	42,64
28	Theophyllin	0,024	0,023	0,014	- 4,17	- 4,17	79,65	98,20	108,33
29	Theophyllin	0,162	0,174	0,184	7,41	22,22	34,21	28,43	19,81
30	Theophyllin	0,117	0,077	0,100	- 34,19	19,66	68,84	63,28	59,50
31	Theophyllin	0,220	0,182	0,145	- 17,27	7,73	50,65	42,59	31,75
32	Theophyllin	0,097	0,158	0,105	62,89	80,41	39,38	27,27	23,49
33	Theophyllin	0,171	0,151	0,085	- 11,70	- 13,45	43,47	54,73	51,80
34	Theophyllin	0,054	0,094	0,066	74,07	77,78	88,28	40,54	31,77
35	Theophyllin	0,244	0,321	0,257	31,56	22,95	25,58	18,37	18,08
36	Theophyllin	0,147	0,142	0,091	- 3,40	- 36,73	39,28	44,44	54,97
37	Theophyllin	0,181	0,162	0,123	- 10,50	7,73	29,80	32,43	24,01
38	Theophyllin	0,177	0,176	0,123	- 0,56	- 5,08	41,44	56,01	37,84
39	Theophyllin	0,490	0,315	0,237	- 35,71	33,88	24,40	21,80	20,98
40	Theophyllin	0,082	0,077	0,078	- 6,10	12,20	39,10	42,11	33,97

Patient lfd. Nummer	Therapie	Rawt %.1	Rawt %.2	TGV .0 (ml/kg)	TGV .1 (ml/kg)	TGV .2 (ml/kg)	TGV %.1	TGV %.2	RNant .0 (hPa · s)	RNant .1 (hPa · s)
21	Theophyllin	- 30,66	- 42,51	34,32	33,35	37,50	- 2,83	9,27	1,82	2,14
22	Theophyllin	44,99	- 7,65	43,12	31,64	38,45	- 26,62	- 10,83	1,37	1,17
23	Theophyllin	20,94	- 7,61	50,76	45,64	45,91	- 10,09	- 9,55	4,11	2,47
24	Theophyllin	- 23,70	- 32,84	38,05	39,20	41,55	3,02	9,20	1,70	1,61
25	Theophyllin	- 13,72	4,70	56,18	59,73	28,71	6,32	- 48,90	0,98	1,34
26	Theophyllin	5,28	- 39,19	59,50	68,04	48,32	14,35	- 18,79	2,31	2,08
27	Theophyllin	5,45	- 9,64	42,30	42,11	36,95	- 0,45	- 12,65	1,82	2,09
28	Theophyllin	23,29	36,01	83,23	66,16	60,88	- 20,51	- 26,86	1,65	1,43
29	Theophyllin	- 16,89	- 42,09	43,66	44,55	49,47	2,04	13,31	1,12	0,95
30	Theophyllin	- 8,08	- 13,57	37,44	45,66	29,34	22,00	- 21,63	1,81	2,36
31	Theophyllin	- 15,91	- 37,31	23,55	23,42	27,62	0,56	17,28	1,82	2,57
32	Theophyllin	- 30,75	- 40,35	36,30	37,79	38,52	4,10	6,12	1,14	0,47
33	Theophyllin	25,90	19,16	32,60	33,13	29,77	1,63	- 8,68	1,90	2,09
34	Theophyllin	- 54,08	- 64,01	57,72	64,10	78,28	11,05	35,62	1,58	1,84
35	Theophyllin	- 28,19	- 29,32	30,49	30,33	30,74	- 0,52	0,82	1,61	1,38
36	Theophyllin	13,13	39,94	36,64	35,71	32,42	- 2,54	- 11,50	3,45	1,80
37	Theophyllin	8,83	- 19,43	26,39	29,27	30,89	10,91	17,05	1,82	1,74
38	Theophyllin	35,16	- 8,69	39,79	45,07	43,79	13,27	10,05	1,74	1,29
39	Theophyllin	- 10,66	- 14,02	31,09	32,70	31,78	5,18	2,22	2,06	1,70
40	Theophyllin	7,70	- 13,12	44,59	46,78	45,86	4,91	2,85	2,04	2,16

Patient lfd. Nummer	Therapie	RNant .2 (hPa · s)	RNant %.1	Rnant %.2	AF .0 (Atemzüge pro min.)	AF .1 (Atemzüge pro min.)	AF .2 (Atemzüge pro min.)	AF %.1	AF %.2	HF .0 (Schläge pro min.)
21	Theophyllin	2,14	17,58	- 16,48	30	30	36	0,00	20,00	104
22	Theophyllin	1,17	- 14,60	10,95	48	48	42	0,00	- 12,50	127
23	Theophyllin	2,47	- 39,90	- 40,15	36	42	36	16,67	0,00	150
24	Theophyllin	1,61	- 5,29	128,82	30	42	48	40,00	60,00	125
25	Theophyllin	1,34	36,73	45,92	48	54	60	12,50	25,00	152
26	Theophyllin	2,08	- 9,96	- 32,03	33	36	48	9,10	45,54	122
27	Theophyllin	2,09	14,84	21,98	57	66	62	15,79	8,77	131
28	Theophyllin	1,43	- 13,33	4,85	48	48	48	0,00	0,00	155
29	Theophyllin	0,95	- 15,18	25,89	45	48	48	6,67	6,67	155
30	Theophyllin	2,36	30,38	13,26	54	42	56	- 22,22	3,70	145
31	Theophyllin	2,57	41,21	155,49	36	36	36	0,00	0,00	142
32	Theophyllin	0,47	- 58,77	42,98	36	30	30	- 16,67	- 16,67	120
33	Theophyllin	2,09	10,00	- 27,37	42	42	42	0,00	0,00	130
34	Theophyllin	1,84	16,46	33,54	42	66	54	57,14	28,57	121
35	Theophyllin	1,38	- 14,29	- 3,11	30	30	36	0,00	20,00	95
36	Theophyllin	1,80	- 47,83	- 78,26	60	48	48	- 20,00	- 20,00	145
37	Theophyllin	1,74	- 4,40	30,77	42	54	54	28,57	28,57	132
38	Theophyllin	1,29	- 25,86	117,82	48	44	44	- 8,33	- 8,33	135
39	Theophyllin	1,70	- 17,48	- 13,59	36	36	42	0,00	16,67	123
40	Theophyllin	2,16	5,88	2,45	42	54	48	28,57	14,28	142

Patient lfd. Nummer	Therapie	HF .1 (Schläge pro min.)	HF .2 (Schläge pro min.)	HF %.1	HF %.2	Theophyllinspiegel (mg/l)
21	Theophyllin	118	144	13,46	38,46	30,0
22	Theophyllin	134	130	5,51	2,36	14,8
23	Theophyllin	121	114	- 19,33	- 24,00	13,6
24	Theophyllin	134	132	7,20	5,60	11,3
25	Theophyllin	162	152	6,58	0,00	11,7
26	Theophyllin	124	125	1,60	2,50	16,0
27	Theophyllin	130	128	0,80	- 2,30	22,6
28	Theophyllin	145	155	- 6,45	0,00	18,3
29	Theophyllin	161	158	3,87	1,94	10,1
30	Theophyllin	128	151	- 11,72	4,14	17,3
31	Theophyllin	125	142	- 11,97	0,00	21,3
32	Theophyllin	135	143	12,50	19,16	22,5
33	Theophyllin	110	110	- 15,38	- 15,38	15,5
34	Theophyllin	163	140	34,71	15,70	13,2
35	Theophyllin	101	99	6,32	4,21	8,3
36	Theophyllin	138	130	- 4,83	- 10,34	7,3
37	Theophyllin	134	142	1,52	7,58	16,5
38	Theophyllin	89	170	- 34,07	25,93	12,0
39	Theophyllin	130	130	5,69	5,69	13,4
40	Theophyllin	150	159	5,63	11,97	14,8

Patient lfd. Nummer	Geschlecht 1 = männl. 2 = weibl.	Alter Monate	Gewicht kg	Therapie	Gawt .0 (hPa ⁻¹ · s ⁻¹)	sGawt .1 (hPa ⁻¹ · s ⁻¹)	sGawt %.1	sGawd .0 (hPa ⁻¹ · s ⁻¹)	sGawd .1 (hPa ⁻¹ · s ⁻¹)	sGawd %.1
41	1	10	9,1	Ipra 250 µg	0,100	0,110	10,00	0,138	0,140	1,45
42	1	15	10,0	Ipra 250 µg	0,106	0,091	- 14,15	0,121	0,120	- 0,08
43	1	4	5,6	Ipra 250 µg	0,048	0,065	35,42	0,064	0,082	28,13
44	2	10	7,9	Ipra 250 µg	0,110	0,140	27,27	0,160	0,170	6,25
45	1	7	5,3	Ipra 250 µg	0,155	0,192	23,87	0,201	0,208	3,48
46	1	15	10,2	Ipra 250 µg	0,068	0,066	- 2,94	0,110	0,114	3,64
47	2	2	5,4	Ipra 250 µg	0,058	0,057	- 1,72	0,065	0,072	10,77
48	2	7	8,9	Ipra 250 µg	0,092	0,097	5,43	0,107	0,117	9,35
49	1	8	6,2	Ipra 250 µg	0,115	0,138	20,00	0,209	0,159	- 23,92
50	2	7	6,4	Ipra 250 µg	0,051	0,071	39,22	0,056	0,090	60,71
51	1	12	8,0	Ipra 250 µg	0,110	0,094	- 14,55	0,130	0,108	- 16,92
52	1	26	10,8	Ipra 250 µg	0,110	0,100	- 9,10	0,130	0,110	- 15,38
53	1	18	10,9	Ipra 250 µg	0,084	0,082	- 2,38	0,144	0,130	- 9,72
54	1	24	14,0	Ipra 250 µg	0,048	0,109	127,08	0,054	0,131	142,59
55	1	6	7,9	Ipra 250 µg	0,100	0,100	0,00	0,140	0,110	- 21,43
56	1	4	5,3	Ipra 250 µg	0,042	0,106	152,38	0,054	0,131	142,59
57	2	2	4,6	Ipra 250 µg	0,145	0,266	83,45	0,228	0,438	92,11
58	1	13	11,4	Ipra 250 µg	0,033	0,034	3,03	0,045	0,045	0,00
59	1	3	2,7	Ipra 250 µg	0,150	0,210	40,00	0,200	0,220	10,00
60	1	13	7,5	Ipra 250 µg	0,084	0,087	3,57	0,130	0,115	- 11,54

Patient lfd. Nummer	Therapie	Rawt .0 (hPa · s)	Rawt .1 (hPa · s)	Rawt %.1	TGV .0 (ml/kg)	TGV .1 (ml/kg)	TGV %.1	RNant .0 (hPa · s)	RNant .1 (hPa · s)	RNant %.1
41	Ipra 250 µg	33,30	30,99	- 6,94	32,37	32,09	- 0,87	1,90	2,34	- 42,10
42	Ipra 250 µg	21,31	26,09	22,43	44,43	42,04	- 5,38	2,84	3,00	5,63
43	Ipra 250 µg	74,14	64,40	- 13,14	50,10	42,45	- 15,27	2,71	3,01	11,07
44	Ipra 250 µg	28,23	26,72	- 5,35	41,48	34,49	- 16,85	5,14	5,34	3,89
45	Ipra 250 µg	38,95	26,55	- 31,84	31,20	37,02	18,65	2,01	8,35	43,78
46	Ipra 250 µg	36,40	39,37	8,16	39,43	37,70	- 4,39	2,28	4,38	92,10
47	Ipra 250 µg	60,80	57,21	- 5,90	52,11	56,81	9,02	2,57	5,20	102,33
48	Ipra 250 µg	31,82	32,00	0,53	38,49	36,10	- 6,21	1,86	2,06	10,75
49	Ipra 250 µg	39,96	52,77	32,06	35,32	22,31	- 36,83	2,45	2,93	19,59
50	Ipra 250 µg	81,95	71,79	- 12,40	37,41	30,58	- 18,26	3,80	2,38	- 37,37
51	Ipra 250 µg	20,52	29,70	44,74	55,01	44,78	- 18,60	3,95	3,15	- 20,25
52	Ipra 250 µg	28,10	31,86	13,38	27,74	29,03	4,65	2,51	1,20	- 56,17
53	Ipra 250 µg	29,83	35,49	18,97	36,42	31,38	- 13,84	1,58	1,96	24,05
54	Ipra 250 µg	39,50	16,01	- 59,47	37,83	40,86	8,01	0,52	0,51	- 1,92
55	Ipra 250 µg	24,10	48,25	100,20	48,26	26,34	- 45,42	3,26	3,10	- 4,91
56	Ipra 250 µg	70,11	56,18	- 19,87	64,48	31,67	- 50,88	1,33	1,90	42,85
57	Ipra 250 µg	36,81	36,77	- 0,11	40,81	22,17	- 45,68	1,53	2,03	32,68
58	Ipra 250 µg	46,27	48,12	4,00	56,74	53,65	- 5,45	4,03	3,58	- 11,16
59	Ipra 250 µg	36,98	30,79	- 16,74	66,04	57,30	- 13,23	1,66	1,53	- 7,83
60	Ipra 250 µg	37,19	34,16	- 8,15	43,24	44,92	3,89	1,82	1,90	4,40

Patient lfd. Nummer	Therapie	AF .0 (Atemzüge pro min.)	AF .1 (Atemzüge pro min.)	AF %1	HF .0 (Schläge pro min.)	HF .1 (Schläge pro min.)	HF %1
41	Ipra 250 µg	24	24	0,00	112	108	- 3,57
42	Ipra 250 µg	33	30	- 9,10	120	124	3,33
43	Ipra 250 µg	66	60	- 9,09	136	152	11,76
44	Ipra 250 µg	48	42	- 12,50	132	132	0,00
45	Ipra 250 µg	44	48	9,09	128	124	- 3,13
46	Ipra 250 µg	48	33	- 31,25	128	120	- 6,25
47	Ipra 250 µg	66	78	18,18	148	148	0,00
48	Ipra 250 µg	36	30	- 16,67	128	140	9,38
49	Ipra 250 µg	36	36	0,00	116	112	- 3,45
50	Ipra 250 µg	57	60	5,26	140	132	- 5,71
51	Ipra 250 µg	60	44	- 26,67	132	128	- 3,03
52	Ipra 250 µg	42	40	- 4,76	88	88	0,00
53	Ipra 250 µg	36	33	- 8,33	114	116	1,80
54	Ipra 250 µg	45	51	13,33	112	108	- 3,57
55	Ipra 250 µg	42	36	- 14,29	124	116	- 6,45
56	Ipra 250 µg	63	72	14,29	120	134	11,17
57	Ipra 250 µg	48	36	- 25,00	130	120	- 7,70
58	Ipra 250 µg	45	48	6,67	100	124	24,00
59	Ipra 250 µg	66	84	27,27	124	124	0,00
60	Ipra 250 µg	54	36	33,37	132	126	- 4,5

Patient lfd. Nummer	Geschlecht 1 = männl. 2 = weibl.	Alter Monate	Gewicht kg	Therapie	Gawt .0 (hPa ⁻¹ · s ⁻¹)	sGawt .1 (hPa ⁻¹ · s ⁻¹)	sGawt %.1	sGawd .0 (hPa ⁻¹ · s ⁻¹)	sGawd .1 (hPa ⁻¹ · s ⁻¹)	sGawd %.1
61	1	10	3,2	Ipra 100 µg	0,131	0,149	13,74	0,207	0,214	3,38
62	1	3	4,4	Ipra 100 µg	0,119	0,127	6,72	0,174	0,190	9,20
63	1	9	7,0	Ipra 100 µg	0,045	0,057	26,67	0,060	0,082	36,67
64	1	4	5,3	Ipra 100 µg	0,059	0,058	- 1,69	0,101	0,106	4,50
65	1	15	10,3	Ipra 100 µg	0,175	0,184	5,14	0,451	0,474	5,10
66	1	7	9,8	Ipra 100 µg	0,119	0,099	- 16,81	0,243	0,276	13,58
67	1	3	5,9	Ipra 100 µg	0,165	0,194	17,58	0,316	0,269	- 14,87
68	2	5	5,4	Ipra 100 µg	0,131	0,129	- 1,53	0,153	0,156	1,96
69	2	11	8,2	Ipra 100 µg	0,041	0,083	102,44	0,167	0,291	74,25
70	1	1	3,9	Ipra 100 µg	0,150	0,248	65,33	0,224	0,424	89,29
71	1	15	10,8	Ipra 100 µg	0,076	0,065	- 14,47	0,119	0,111	- 6,72
72	1	5	3,9	Ipra 100 µg	0,116	0,128	10,34	0,179	0,192	7,26
73	1	2	2,8	Ipra 100 µg	0,075	0,124	65,33	0,108	0,188	74,07
74	2	9	8,8	Ipra 100 µg	0,110	0,145	31,82	0,190	0,228	20,00
75	1	9	9,2	Ipra 100 µg	0,078	0,097	24,36	0,150	0,181	20,67
76	2	5	8,1	Ipra 100 µg	0,124	0,096	- 22,58	0,156	0,128	- 17,95
77	1	16	10,9	Ipra 100 µg	0,046	0,059	28,26	0,087	0,098	12,64
78	2	8	5,9	Ipra 100 µg	0,142	0,167	17,61	0,210	0,320	53,38
79	1	4	4,5	Ipra 100 µg	0,171	0,203	18,71	0,227	0,379	66,96
80	2	9	8,4	Ipra 100 µg	0,072	0,116	61,11	0,104	0,136	53,85

Patient lfd. Nummer	Therapie	Rawt .0 (hPa · s)	Rawt .1 (hPa · s)	Rawt %.1	TGV .0 (ml/kg)	TGV .1 (ml/kg)	TGV %.1	RNant .0 (hPa · s)	RNant .1 (hPa · s)	RNant %.1
61	Ipra 100 µg	42,38	40,66	- 4,10	56,59	51,65	- 8,73	2,10	1,77	- 15,71
62	Ipra 100 µg	38,14	32,56	- 14,63	49,64	54,87	10,54	1,18	1,46	23,73
63	Ipra 100 µg	61,57	45,98	- 25,32	52,04	54,62	4,96	2,74	2,75	3,65
64	Ipra 100 µg	60,21	51,06	- 15,20	53,46	63,56	18,89	1,70	1,61	- 5,29
65	Ipra 100 µg	22,18	22,91	3,29	24,99	22,97	7,92	1,29	,84	- 34,88
66	Ipra 100 µg	28,01	27,05	- 3,43	30,60	38,03	24,28	2,90	1,68	- 42,07
67	Ipra 100 µg	24,00	23,00	- 4,17	42,87	37,88	- 11,64	2,32	1,05	- 54,74
68	Ipra 100 µg	41,04	37,97	- 7,50	34,38	37,80	9,95	1,66	1,84	10,84
69	Ipra 100 µg	82,31	42,02	- 48,95	36,02	34,83	- 3,30	2,27	2,40	5,73
70	Ipra 100 µg	62,85	44,05	- 29,91	27,13	23,34	- 13,97	1,38	3,26	136,23
71	Ipra 100 µg	34,35	40,37	17,52	35,29	35,00	- 0,82	,98	1,60	63,27
72	Ipra 100 µg	45,02	40,78	- 9,42	49,21	49,04	- 4,27	1,90	1,84	- 3,16
73	Ipra 100 µg	63,05	45,48	- 27,87	75,34	63,21	- 16,10	1,69	2,09	23,67
74	Ipra 100 µg	31,79	28,28	- 11,04	32,60	27,77	- 14,82	1,58	1,74	10,13
75	Ipra 100 µg	46,03	38,08	- 17,27	30,13	29,29	- 2,79	1,68	2,20	30,95
76	Ipra 100 µg	31,42	40,40	28,58	31,71	31,73	0,00	1,61	2,63	63,35
77	Ipra 100 µg	45,70	35,64	- 22,01	42,94	43,30	0,84	8,15	2,45	- 69,94
78	Ipra 100 µg	41,85	37,53	- 10,32	28,47	27,05	- 4,99	1,73	2,50	44,51
79	Ipra 100 µg	267,10	267,53	0,20	33,03	30,36	- 8,08	1,56	1,22	- 21,79
80	Ipra 100 µg	55,53	25,96	- 53,25	29,82	39,62	32,86	1,93	1,90	- 1,55

Patient lfd. Nummer	Therapie	AF .0 (Atemzüge pro min.)	AF .1 (Atemzüge pro min.)	AF %1	HF .0 (Schläge pro min.)	HF .1 (Schläge pro min.)	HF %1
61	Ipra 100 µg	84	84	0,00	138	136	- 1,45
62	Ipra 100 µg	42	42	0,00	128	114	- 10,94
63	Ipra 100 µg	54	48	- 11,11	130	116	- 10,77
64	Ipra 100 µg	90	96	6,67	176	176	0,00
65	Ipra 100 µg	36	36	0,00	126	122	- 3,17
66	Ipra 100 µg	36	36	0,00	121	114	- 5,78
67	Ipra 100 µg	42	36	- 14,29	120	124	3,33
68	Ipra 100 µg	54	42	- 22,22	119	114	- 4,20
69	Ipra 100 µg	30	30	0,00	133	118	- 11,28
70	Ipra 100 µg	42	48	14,29	136	134	- 1,47
71	Ipra 100 µg	36	36	0,00	127	132	3,94
72	Ipra 100 µg	60	48	- 20,00	127	142	11,81
73	Ipra 100 µg	54	54	0,00	150	144	- 4,00
74	Ipra 100 µg	42	42	0,00	142	143	0,70
75	Ipra 100 µg	48	30	- 37,50	138	136	- 1,40
76	Ipra 100 µg	54	42	- 22,22	124	127	2,42
77	Ipra 100 µg	36	36	0,00	151	165	9,27
78	Ipra 100 µg	42	48	14,29	120	142	18,33
79	Ipra 100 µg	60	54	- 10,00	137	146	6,57
80	Ipra 100 µg	36	27	- 25,00	122	120	- 1,60

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Christoph Bultmann
Facharzt für Pädiatrie
Allergologe
Neonatologe

Geboren: 08.09.1965 in Aurich / Ostfriesland
Nationalität: Deutsch
Familienstand: verheiratet
Konfession: ev.-luth.

Ausbildungsdaten

1971 - 1984	Grundschule, Orientierungsstufe und Gymnasium in Aurich
1984 - 1985	Ableistung des Grundwehrdienstes in Lüneburg
1986 - 1991	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
1991 - 1992	Fortsetzung des Studiums an der Medizinischen Hochschule
26.11.1992	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung; Teilapprobation

Berufliche Laufbahn:

1993 - 1994	Arzt im Praktikum in der Kinderklinik des Kreiskrankenhauses Hameln-Pyrmont; Vollapprobation
1995 - 1996	Assistenzarzt im Asthmazentrum Jugenddorf Buchenhöhe in Berchtesgaden
1996 - 2000	Assistenzarzt in der Kinderklinik des Klinikum Kassel
2000 - 2001	Facharzt in der Abteilung für Neonatologie im Olgahospital Stuttgart
2001 - 2002	Oberarzt in der Klinik für Kinder- und Jugendliche der St.-Clemens-Hospitale Sterkrade gGmbH
seit 2002	Oberarzt in der Klinik für Kinder- und Jugendliche des Klinikum Schwäbisch Gmünd - Margaritenhospital

Schwäbisch Gmünd, im Juli 2003

Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. Lindemann für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete und geduldige Betreuung.

Ebenso bedanke ich mich bei Herrn Dr. Roessink und Herrn Dr. Hermann vom Institut für Biometrie und Informationsverarbeitung der Medizinischen Hochschule Hannover für Ihre Unterstützung und Beratung hinsichtlich der statistischen Auswertung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt dem Team des Lungenfunktionslabors der Universitäts-Kinderklinik Gießen und hier vor allem Frau Heike Hinkelthein de Zapata, die mir mit unermüdlicher Geduld und Ausdauer bei den mitunter langwierigen bodyplethysmographischen Säuglingsmessungen sowie deren graphische und rechnerische Auswertung zur Seite stand.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir meine Wunsch-ausbildung ermöglichten und für stete Aufmunterung und Unterstützung während der Fertigstellung der Arbeit sorgten.